



**You have downloaded a document from
RE-BUS
repository of the University of Silesia in Katowice**

Title: Użyteczność techniki MRI w badaniach stwardnienia rozsianego mózgowia

Author: Patrycja Mazgaj

Citation style: Mazgaj Patrycja. (2021). Użyteczność techniki MRI w badaniach stwardnienia rozsianego mózgowia. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIWERSYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

UNIwersytet Śląski

Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego

ROZPRAWA DOKTORSKA

**UŻYTECZNOŚĆ TECHNIKI MRI W BADANIACH
STWARDNIENIA ROZSIANEGO MÓZGOWIA**

mgr inż. Patrycja MAZGAJ

Promotor: **prof. dr hab. Zofia Drzazga**

CHORZÓW 2021

OŚWIADCZENIE AUTORA PRACY

Ja, niżej podpisana:

imię (imiona) i nazwisko: *Patrycja Daria Mazgaj*

autorka rozprawy doktorskiej pt. *Użyteczność techniki MRI w badaniach stwardnienia rozсіяnego mózgowia*

Oświadczam, że ww. praca doktorska:

- została przygotowana przeze mnie samodzielnie,
- nie narusza praw autorskich w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (tekst jednolity Dz. U. z 2006 r. Nr 90, poz. 631, z późn. zm.) oraz dóbr osobistych chronionych prawem cywilnym,
- nie zawiera danych i informacji, które uzyskałam w sposób niedozwolony, nie była podstawą nadania stopnia doktora nauk, dyplomu wyższej uczelni lub tytułu zawodowego ani mnie, ani innej osobie.

Oświadczam również, że treść pracy doktorskiej zapisanej na przekazanym przeze mnie jednocześnie nośniku elektronicznym jest identyczna z treścią zawartą w wydrukowanej wersji pracy.

Jestem świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia

Miejscowość, data:.....

Podpis autora pracy:.....

Serdeczne podziękowania dla:

Promotora pracy **Pani prof. dr hab. Zofii Drzazgi** za wieloletnią współpracę w trakcie studiów, ogromną cierpliwość i nieustanną motywację oraz za wszelkie cenne dyskusje, dzięki którym niniejsza praca została zrealizowana.

Pani doktor **Aldony Giec-Lorenz** za udostępnienie danych MRI pacjentów ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym.

Rodziców - za wsparcie i wszelką pomoc, którą mi okazali!

Wszystkich osób, które wspierały mnie na każdym kroku realizacji tej pracy.

Praca doktorska została zrealizowana dzięki współpracy nawiązanej przez prof. dr hab. Zofię Drzazgę z placówką HELIMED Diagnostic Imaging Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Katowicach, z którą Uniwersytet Śląski dn. 23.04.2014r. zawarł *Porozumienie o współpracy* oraz *Umowę o poufności*. Podpisali ją przedstawiciele obu stron: Prorektor ds. Nauki i Współpracy z Gospodarką prof. dr hab. Andrzej Kowalczyk i prokurent placówki Helimed Edward Piechulk.

Współpraca była ściśle związana z realizowanym w Instytucie Fizyki tematem badawczym: *Zastosowanie metod fizycznych w innowacjach technologii medycznych i podnoszeniu wartości diagnostycznych w ochronie zdrowia*. Skupiamy się w nim na ważnym zagadnieniu, a mianowicie roli badań MRI oraz przetwarzaniu końcowym obrazów, które coraz częściej ze względu na zaawansowane metody wymagają współpracy lekarza z fizykiem.

Wstęp

Stwardnienie rozsiane jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób ośrodkowego układu nerwowego na świecie i coraz częściej dotyka ludzi młodych stając się problemem społecznym wymagającym wczesnej diagnozy oraz leczenia. Według raportu przedstawionego przez Europejską Platformę Stwardnienia Rozsianego z roku 2015 w Polsce ze zdiagnozowanym SM żyje co najmniej 60 tys. osób.

W procesie diagnostyki SM dużą rolę odgrywa metoda obrazowania rezonansem magnetycznym, która skupia się przede wszystkim na zmianach w istocie białej, gdyż są one najbardziej rozpoznawalne i specyficzne dla tej jednostki chorobowej. Jednak w stwardnieniu rozsianym dochodzi także do uszkodzenia istoty szarej. Jest to jeden z ważniejszych tematów w badaniach nad SM, ponieważ uszkodzenia istoty szarej często występują już we wczesnych stadiach choroby, a dopiero nagromadzenie uszkodzeń przerastających wrodzoną zdolność do naprawy i kompensacji utraty komórek nerwowych może objawić się jako kliniczna niepełnosprawność.

Obrazowanie MR w przypadku chorób neurodegeneracyjnych pozwala nie tylko na ocenę struktur anatomicznych mózgowia, ale również na ilościową ocenę patologicznej utraty tkanki nerwowej mózgu (atrofii), której tempo w wyniku choroby jest szybsze niż w procesie normalnego starzenia. Tego typu analizy ilościowe pozwalają na śledzenie postępów choroby czy też monitorowanie stosowanych terapii lekowych, co z klinicznego jak i naukowego punktu widzenia jest pożądane, ale w Polsce rzadko stosowane.

W części teoretycznej pracy przybliżono zagadnienia związane z budową anatomiczną ośrodkowego układu nerwowego, chorób demielinizacyjnych skupiając się na stwardnieniu rozsianym (SM) oraz metodzie diagnostycznej - obrazowaniu przy pomocy rezonansu magnetycznego. W części doświadczalnej zawarto opis metodyki przeprowadzania badań MRI, procedurę przygotowania danych do analizy i ich wykonanie oraz prezentację wyników wraz z dyskusją zakończoną wnioskami.

Objaśnienie najważniejszych skrótów

ADC	<i>apparent diffusion coefficient maps</i> - mapy parametryczne współczynników dyfuzji
BPF	<i>brain parenchymal fraction</i> - współczynnik frakcji miąższu mózgu
BPV	<i>brain parenchymal volume</i> - objętość miąższu mózgu (suma objętości istoty białej i szarej)
CAT	Computational Anatomy Toolbox
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i> - płyn mózgowo-rdzeniowy
DIR	<i>double inversion recovery sequence</i> - sekwencja MRI z podwójnym impulsem inwersji wytłumiająca sygnał z CSF oraz WM
DMD	<i>disease-modifying drug</i> - leki modyfikujące przebieg choroby
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i> - sekwencja obrazowania MRI zależna od dyfuzji
EMSP	<i>European Multiple Sclerosis Platform</i> - Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
FID	<i>free induction decay</i> - sygnał swobodnego zaniku indukcji
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i> - sekwencja MRI z pojedynczym impulsem inwersji wytłumiające sygnał z CSF
GM	<i>grey matter</i> - istota szara
ICV	<i>intracranial volume</i> - objętość wewnątrzczaszkowa (suma objętości istoty białej, szarej i płynu mózgowo-rdzeniowego)
IFN β	<i>interferon beta</i>
JCSL	<i>juxtacortical</i> - zmiany w istocie białej o średnicy nie większej niż 5mm w przyleganiu do kory mózgu.
LGA	<i>lesion growth algorithm</i> - algorytm wzrostu zmian
LST	<i>lesion segmentation tool</i>
MRF	<i>Markov Random Field</i>
MR	<i>magnetic resonance</i> - rezonans magnetyczny
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> - jądrowy rezonans magnetyczny
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	<i>primary progressive multiple sclerosis</i> - postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRMS	<i>primary relapsing multiple sclerosis</i> - postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego z zaostrzeniami
PVWM	<i>periventricular white matter</i> - okołokomorowe zmiany istoty białej
RF	<i>radio frequency</i> - fala o częstotliwości radiowej
RRMS	<i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
SAR	<i>specific absorption rate</i> - specyficzny współczynnik absorpcji
SM	<i>sclerosis multiplex</i> - stwardnienie rozsiane
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping, Institute of Neurology, London</i>
SPMS	<i>secondary progressive multiple sclerosis</i> - postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
ST	<i>slice thickness</i> - grubość warstwy
T₁	Sekwencja T ₁ zależna
T₂	Sekwencja T ₂ zależna
TE	<i>echo time</i> - czas echa
TI	<i>inversion time</i> - czas inwersji
TIV	<i>total intracranial volume</i> - całkowita objętość wewnątrzczaszkowa (suma istoty białej, szarej i płynu mózgowo-rdzeniowego)
TPM	<i>Tissue Probability Maps</i> - mapy prawdopodobieństwa tkanek
TR	<i>repetition time</i> - czas repetycji
VBM	<i>voxel-based morphometry</i> - morfometria oparta na woksela
WM	<i>white matter</i> - istota biała

Spis treści

Wstęp	v
Objaśnienie najważniejszych skrótów	vi
Rozdział 1: Neurodegeneracja OUN	4
1.1 Ośrodkowy Układ Nerwowy	4
1.2 Choroby neurodegeneracyjne, atrofia	6
Rozdział 2: Stwardnienie Rozsiane	8
2.1 Etiologia i epidemiologia	8
2.2 Podział i obraz kliniczny SM	11
2.3 Diagnostyka SM	12
2.4 Diagnostyka różnicowa	14
2.5 Terapie lekowe	17
Rozdział 3: Obrazowanie MRI	18
3.1 Podstawy fizyczne obrazowania metodą rezonansu magnetycznego .	19
3.2 Procesy relaksacji	22
3.3 Sekwencje obrazowania MRI	25
3.3.1 Obrazy T_1 i T_2	25
3.3.2 DWI i ADC	26
3.3.3 IR	29
3.4 Bezpieczeństwo badań MRI	31
3.5 Środki kontrastowe	33

Rozdział 4: Cel pracy	34
Rozdział 5: Metodyka badań	35
5.1 Rodzaje analizy danych MRI	38
5.1.1 Pomiar intensywności sygnału zmian demielinizacyjnych . .	38
5.1.2 Analizy numeryczne - wolumetria i morfometria	39
5.1.3 Automatyczna segmentacja zmian demielinizacyjnych - LST	44
5.2 Opracowanie statystyczne	44
Rozdział 6: Rezultaty badań	45
6.1 Wartość diagnostyczna sekwencji MRI w diagnostyce SM	45
6.1.1 Przykładowe obrazy radiologiczne i ich analiza	45
6.1.2 Analiza ilościowa	53
6.1.3 Analiza zbiorcza	62
6.2 Wpływ segmentacji na obliczenie współczynnika BPF	73
6.3 Pomiar atrofi mózgu u pacjentów z SM	74
6.3.1 Globalne efekty atrofi wraz z wiekiem	74
6.3.2 Lokalne efekty atrofi wraz z wiekiem	78
6.4 Monitorowanie terapii lekowych u pacjentów ze stwardnieniem roz- sianym	84
6.5 Automatyczna segmentacja zmian demielinizacyjnych	86
Rozdział 7: Dyskusja	91
Rozdział 8: Podsumowanie	96
Spis rysunków	103
Spis tabel	106
Bibliografia	113
Spis publikacji i konferencji	114

Rozdział 1

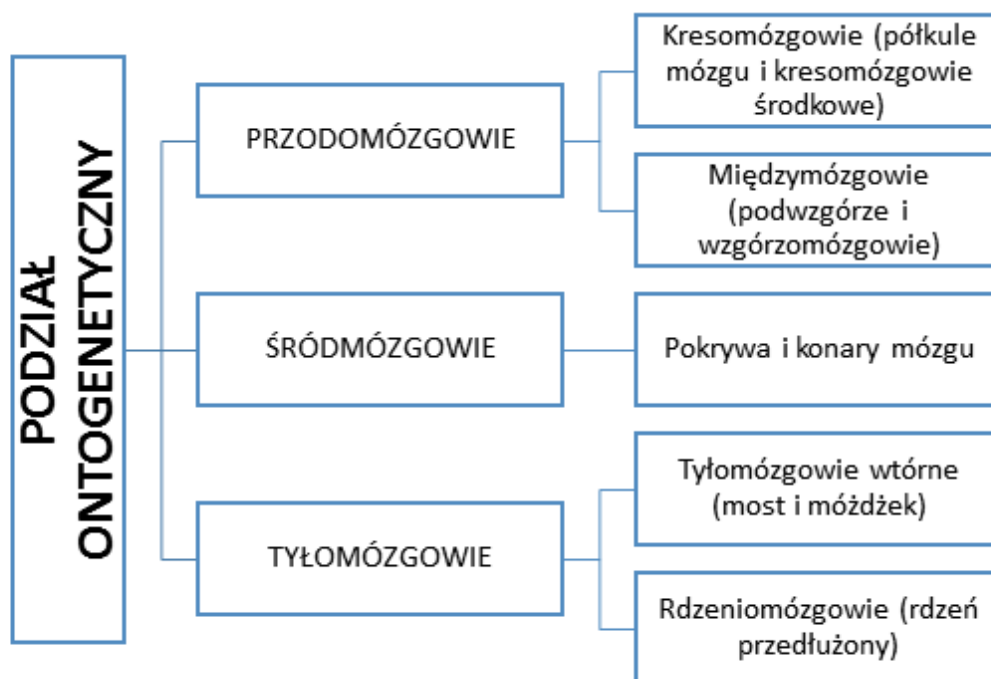
Neurodegeneracja OUN

Każdy neuron w mózgu ma tysiące połączeń z innymi neuronami. Ponadto zdolność mózgu do przyjmowania i analizowania informacji powiększa niejako w nieskończoność niezliczoną ilość dodatkowych połączeń, jakie powstają między neuronami w obrębie wielkiej kory mózgowej. I właśnie dzięki tej wielkiej zdolności przetwarzania danych człowiek nieporównanie góruje nad wszystkimi innymi istotami żywymi.

„Life”, 28 czerwca 1963

1.1 Ośrodkowy Układ Nerwowy

Ośrodkowy układ nerwowy to najważniejsza część układu nerwowego u wszystkich kręgowców i jednocześnie najbardziej złożony narząd w ludzkim ciele. W jego skład wchodzi rdzeń kręgowy oraz mózgowie, którego podział strukturalny można opisać wykorzystując dwa podziały – kliniczny (półkule mózgu, mózdzek i pień mózgu) oraz ontogenetyczny oparty na schemacie rozwoju poszczególnych struktur mózgowia (rys. 1.1). Układ nerwowy zbudowany jest z dwóch podstawowych tkanek - istoty szarej (GM) zwanej substancją szarą oraz białej (WM) czyli substancji białej[1].



Rysunek 1.1: Podział ontogenetyczny mózgowia [1, 2].

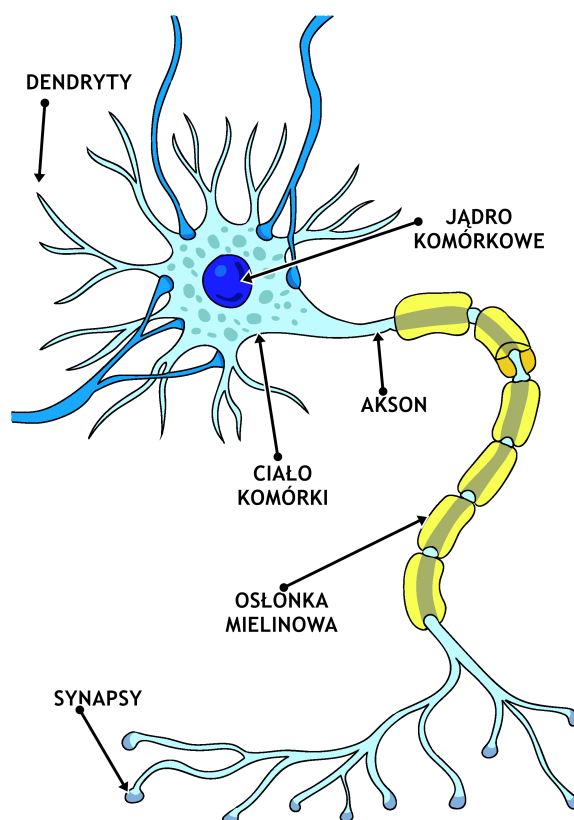
Istota szara zbudowana jest z ciał komórek nerwowych - neuronów. Tworzy ona zewnętrzną część mózgowia - korę, na której powierzchni znajdują się ośrodki funkcjonalne odpowiadające m.in. za wzrok, słuch, ruch czy mowę oraz tzw. głębokie struktury istoty szarej np. jądra wzgórza i podstawy. Struktury głębokie GM odgrywają bardzo ważną rolę w funkcjonowaniu organizmu. Odpowiadają m.in. za kontrolę ruchów, emocje, procesy poznawcze, uczenie się, odczuwanie temperatury i bólu oraz za łączenie ze sobą informacji pochodzących z różnych ścieżek nerwowych [1–3].

Istota biała zbudowana jest z dendrytów i aksonów, czyli wypustek neuronów, które otoczone są osłonką mielinową. WM łączy poszczególne obszary kory mózgu jak i obszary pozakorowe np. drogi korowo-rdzeniowe. Może ona tworzyć również pasma istoty białej np. spoidło wielkie (ciało modzelowate), które łączy obie półkule mózgu pozwalając na komunikację między nimi [1–3].

1.2 Choroby neurodegeneracyjne, atrofia

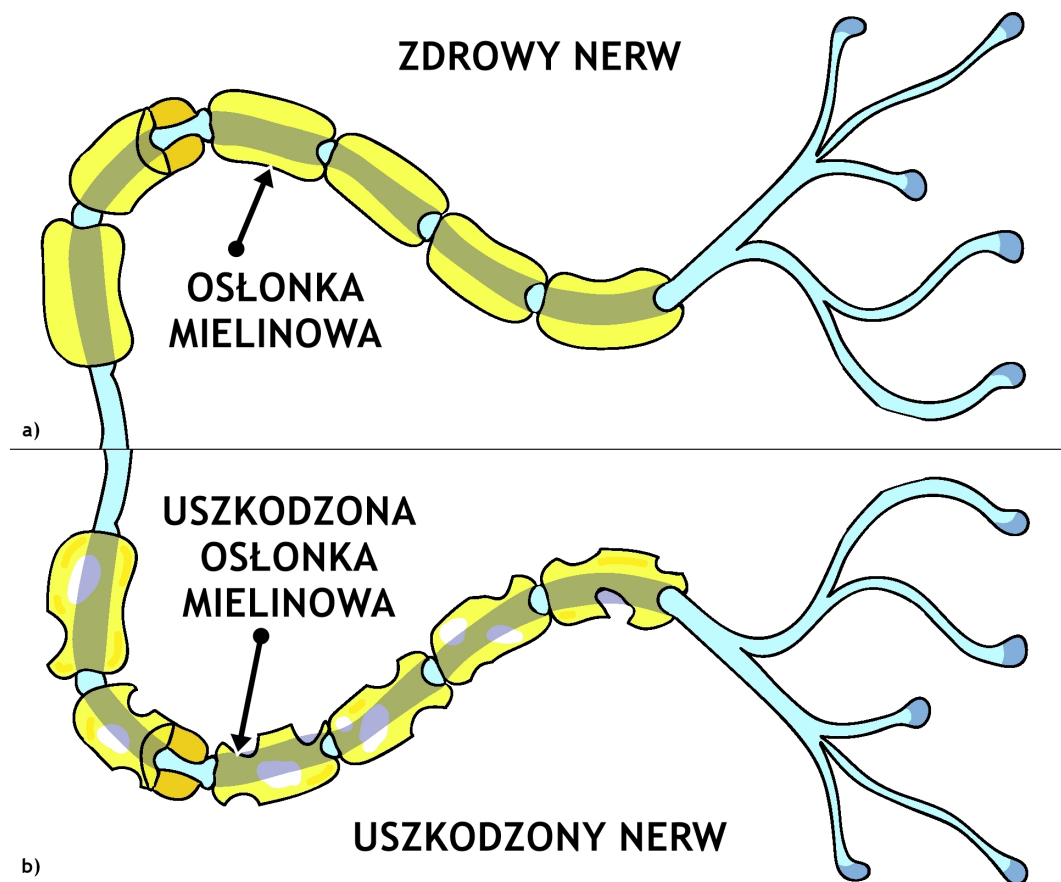
Choroby neurodegeneracyjne to termin określający grupę chorób układu nerwowego, w których dochodzi do patologicznego uszkodzenia (utruty) komórek nerwowych czyli atrofii [4].

Tego typu proces chorobowy często przez długi czas przebiega bezobjawowo. Gdy uszkodzeniu ulegnie duża liczba neuronów lub dojdzie do uszkodzenia danego obszaru OUN, zaczynają pojawiać się pierwsze objawy. Symptomy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego można podzielić na te związane z funkcją motoryczną (atakasja) oraz związane z pamięcią (prowadzące do demencji) [5]. System nerwowy zbudowany jest z neuronów. Rysunek 1.2 przedstawia komórkę nerwową, która zbudowana jest z ciała komórki, dendrytu czyli rozgałęzionej struktury przenoszącej sygnały otrzymywane z innych neuronów przez synapsy do ciała komórki oraz aksonu (włókna nerwowego) zakończonego synapsą [2, 3].



Rysunek 1.2: Budowa komórki nerwowej - rysunek własny na podstawie [1–3].

Większość włókien nerwowych, czyli neurytów biegnących przez substancję białą w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w nerwach rdzeniowych, otoczonych jest osłonką mielinową (rys. 1.3a) [2, 3]. Neurony nie posiadają mechanizmu pozwalającego na ich regenerację bądź zastąpienie inną komórką, dlatego ich obumarcie bądź uszkodzenie jest przyczyną chorób neurodegeneracyjnych jak np.: Alzheimer (AD), Parkinson (PD), stwardnienie rozsiane (SM), stwardnienie zanikowe boczne (ALS), choroba Huntingtona (HD) czy rdzeniowy zanik mięśni. W stwardnieniu rozsianym dochodzi do uszkodzenia osłonki mielinowej nerwów co prowadzi do zaburzenia przewodnictwa skokowego w nerwach (rys. 1.3b) [5].



Rysunek 1.3: Uszkodzenie osłonki mielinowej - rysunek własny na podstawie [1–3].

Rozdział 2

Stwardnienie Rozsiane

Stwardnienie rozsiane to najbardziej powszechna choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego na całym świecie prowadząca do wieloogniskowego uszkodzenia tkanki nerwowej u osób między 20, a 40 rokiem życia. Wskutek pierwotnego uszkodzenia osłonek mielinowych i ich rozpadu dochodzi do wtórnego uszkodzenia włókien nerwowych co stopniowo prowadzi do niepełnosprawności pacjentów. Początek choroby jest często nieoczekiwany, a jego pierwsze objawy to m.in. parestezje, nieskoordynowane ruchy, pogorszenie wzroku lub słabość mięśni.

2.1 Etiologia i epidemiologia

W 1868 roku francuski neurolog Jean-Martin Charcot po raz pierwszy opisał SM jako nową, odrębną jednostkę chorobową [6]. Był to wynik prowadzonych przez niego obserwacji klinicznych, badań patologicznych oraz wcześniejszych doniesień naukowych publikowanych już od 1840 roku. Choć choroba ta jest znana środowisku naukowemu od ponad 150 lat to wciąż nie poznano odpowiedzi na najważniejsze pytanie - co jest przyczyną występowania tego schorzenia w populacji, a co za tym idzie jak skutecznie z nim walczyć. Na dzień dzisiejszy badaczom udało się zidentyfikować i uporządkować czynniki ryzyka - genetyczne (rys.2.1), choć SM nie jest uważane za chorobę dziedziczną oraz środowiskowe (rys.2.2). Przedstawiono również hipotezy dotyczące przyczyn tej choroby [5, 7].

Oszacowano również, że na całym świecie żyje około 2,5 miliona osób z SM. Ostatnie badania National MS Society (Narodowego Stowarzyszenia Stwardnienia Rozsianego) pokazują, że na SM w Stanach Zjednoczonych choruje około milion osób i co tydzień diagnozuje się około 200 nowych przypadków. Według danych Europejskiej Platformy Stwardnienia Rozsianego w Polsce ze zdiagnozowanym SM żyje co najmniej 60 tysięcy osób [8, 9].

Rasa	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba ta występuje głównie u rasy białej. • W populacji m.in. Romów, Indian oraz Azjatów zachorowalność na SM jest niska.
Płeć	<ul style="list-style-type: none"> • Badania pokazały, że u kobiet stwardnienie rozsiane występuje trzy razy częściej w porównaniu do mężczyzn. Wyjątek stanowi pierwotnie postępująca postać SM.
Pokrewieństwo	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wystąpienia SM u członka rodziny ryzyko wystąpienia choroby wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • ok. 2,6% u rodzeństwa • ok. 1,8% u rodziców • ok. 1,5% u dzieci • Badania nad SM u bliźniąt wykazały, że częściej choroba występuje u bliźniąt monozygotycznych (25%). W przypadku dwuzzygotycznych tylko 2%.
Geny wrażliwości i oporności	<ul style="list-style-type: none"> • Badania prowadzone w grupie pacjentów z SM w Ameryce oraz Europie północnej pokazały, że dziedziczą oni pewne regiony genów częściej niż pozostała populacja m.in. region chromosomu 6 - gen HLA (głównego układu zgodności tkankowej). U chorych wykryto istnienie więcej niż jednego z trzech antygenów HLA , stąd przypuszczenie że koreluje on z przebiegiem SM. • Badania nad SM u osób spokrewnionych sugerują, że predyspozycja do schorzenia zlokalizowana jest w chromosomie 5. • Badacze SM typują również loci znajdujące się w chromosomach 2, 3, 7, 11, 17, 19 oraz X jako potencjalne regiony, które uczestniczą w patogenezie stwardnienia rozsianego.

Rysunek 2.1: Genetyczne czynniki ryzyka mogące prowadzić do rozwoju SM [5, 7].

Szerokość geograficzna	<ul style="list-style-type: none"> • Wraz ze zwiększeniem szerokości geograficznej zwiększa się częstość występowania SM.
Warunki geologiczne oraz toksyny	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność takich pierwiastków jak Ba, Mo, Cr, Co oraz tlenki Cu mogą mieć wpływ na rozwój SM. • Badania wśród ludności m.in. Niemiec i Finlandii pokazały wzrost liczby przypadków SM u osób mieszkających na terenach gliniastych w porównaniu do mieszkańców terenów piaszczystych. • Występowanie torfowisk w miejscu zamieszkania zwiększa ryzyko SM trzykrotnie m.in. w Polsce. Związane jest to z występującymi w torfie związkami metali ciężkich bądź związków aromatycznych wchodzących w reakcje z białkami, które mogą prowadzić do reakcji autoimmunologicznej. • Zanieczyszczenie środowiska m.in. SO₂ jak również naturalnie występujące związki aromatyczne w lasach iglastych mogą mieć wpływ na rozwój SM.
Promieniowanie UV oraz dieta	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost liczby zachorowań na SM poza strefą równikową związane jest z niedoborem wit. D, która jest ważna w budowie układu nerwowego. Do wyjątków można zaliczyć obszary Grenlandii, Alaski czy Norwegii, gdzie spożywanie dużej ilości ryb rekompensuje niedostateczną ilość światła słonecznego. • Nitrofenole oraz związki aromatyczne w potrawach wędzonych mogą prowadzić do reakcji autoimmunologicznej. • Dieta bogata w zwierzęce tłuszcze nasycone zwiększa ryzyko zachorowania na SM
Czynniki zakaźne	<ul style="list-style-type: none"> • Podobieństwo na poziomie molekularnym między antygenami niektórych wirusów np. Epsteina-Barr (EBV), retrowirusów, a antygenami własnymi układu odpornościowego może zainicjować błędną odpowiedź układu autoimmunologicznego. • W płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na SM wielokrotnie izolowano bakterię powodującą m.in. zapalenie płuc - <i>chlamydia pneumoniae</i>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Hormony • Stres • Palenie papierosów

Rysunek 2.2: Środowiskowe czynniki ryzyka mogące prowadzić do rozwoju SM [5, 7].

2.2 Podział i obraz kliniczny SM

Ze względu na zmienne nasilenie istniejących objawów neurologicznych lub wystąpienie nowych - okresy zaostrzeń choroby trwające 24-72 godzin (rzut) oraz poprawy klinicznej (remisja) w 1996 roku National MS Society wyróżniło cztery postacie kliniczne w przebiegu stwardnienia rozsianego [5, 10]. Natomiast w 2013 roku Międzynarodowy Komitet Doradczy ds. Badań Klinicznych SM zaproponował doprecyzowanie funkcjonujących od lat opisów przebiegu klinicznego stwardnienia rozsianego, które mają uwzględnić aktywność choroby (w oparciu o wskaźnik nawrotów klinicznych, wyniki badań obrazowych i progresję choroby) [11].

Najczęściej diagnozowaną postacią SM przed 40 rokiem życia jest **postać rzutowo-remisyjna (RRMS)**, która charakteryzuje się występowaniem rzutów poprzedzielanych różnym okresem remisji. Po pierwszych rzutach choroby objawy neurologiczne zazwyczaj ustępują. Dopiero kolejne rzuty (mogące wystąpić po kilku tygodniach bądź latach) pogarszają stan chorego. Postacią SM rozwijającą się po około 10 latach trwania choroby, występującą najczęściej po 40 roku życia jest **postać wtórnie postępująca (SPMS)**. W wyniku kumulacji uszkodzeń neurologicznych spowodowanych rzutami dochodzi do postępującej niepełnosprawności. Kolejną postacią stwardnienia rozsianego jest **postać pierwotnie postępująca (PPMS)**. Stanowi ona ok. 10-15% diagnozowanych przypadków SM po 40 roku życia i częściej występuje u mężczyzn. Stan chorego pogarsza się stopniowo i nie obserwuje się okresów remisji. Ostatnią oraz najrzadszą postacią SM (ok. 5% przypadków) jest **postać pierwotnie postępująca z zaostrzeniami (PRMS)**. Stan pacjentów pogarsza się od początku trwania choroby i nie obserwuje się okresów remisji. Mogą jednak wystąpić rzuty. Stwardnienie rozsiane charakteryzuje się różnorodnością objawów neurologicznych występujących u pacjentów. Zaburzenia: czucia w kończynach oraz tułowi mające charakter parestezji, równowagi, widzenia (utrata ostrości, podwójne widzenie), poznawcze (najczęściej osłabienie pamięci), psychiatryczne oraz seksualne to najczęściej występujące objawy u pacjentów z SM. Dodatkowo chorobie mogą towarzyszyć dolegliwości bólowe w wyniku np. podrażnienia nerwów czuciowych, problemy z oddawaniem moczu i stolca, osłabienie siły mięśniowej oraz zmęczenie [5].

2.3 Diagnostyka SM

Obecnie, aby rozpoznać stwardnienie rozsiane konieczne jest spełnienie trzech warunków [5]:

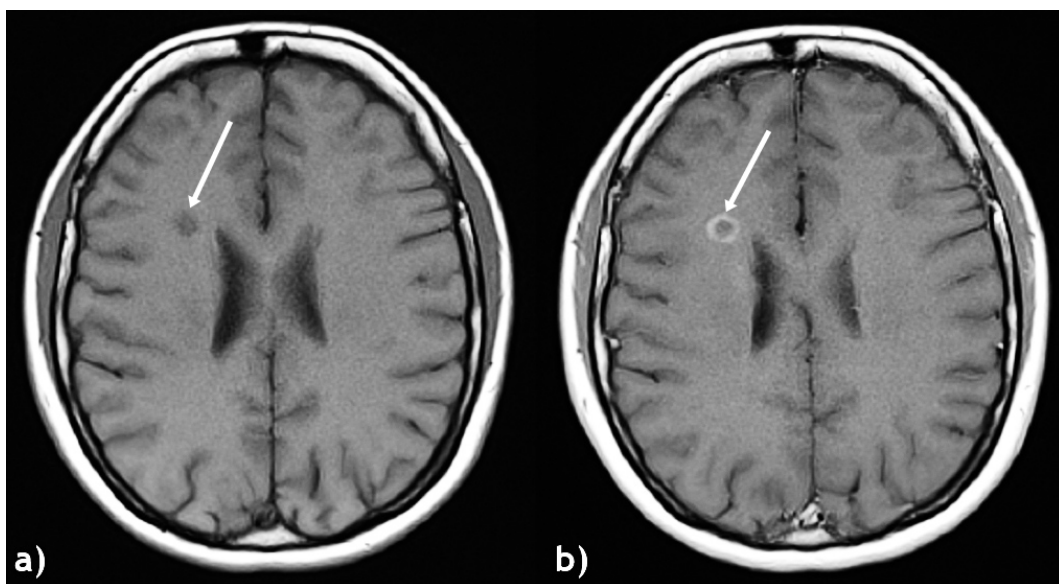
1. Wystąpienie choć raz objawów klinicznych charakterystycznych dla SM.
2. Stwierdzenie przynajmniej dwóch zmian w ośrodkowym układzie nerwowym rozsianych w czasie oraz przestrzeni.
3. Brak innego wytłumaczenia objawów chorego.

Największe znaczenie w diagnostyce SM ma badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) mające na celu wskazanie syntezy globulin w obrębie worka oponowego. Obecnie najlepszym wskaźnikiem ich syntezy jest badanie na obecność prążków oligoklonalnych, ponieważ są obecne u ok. 95% chorych na SM [5, 12].

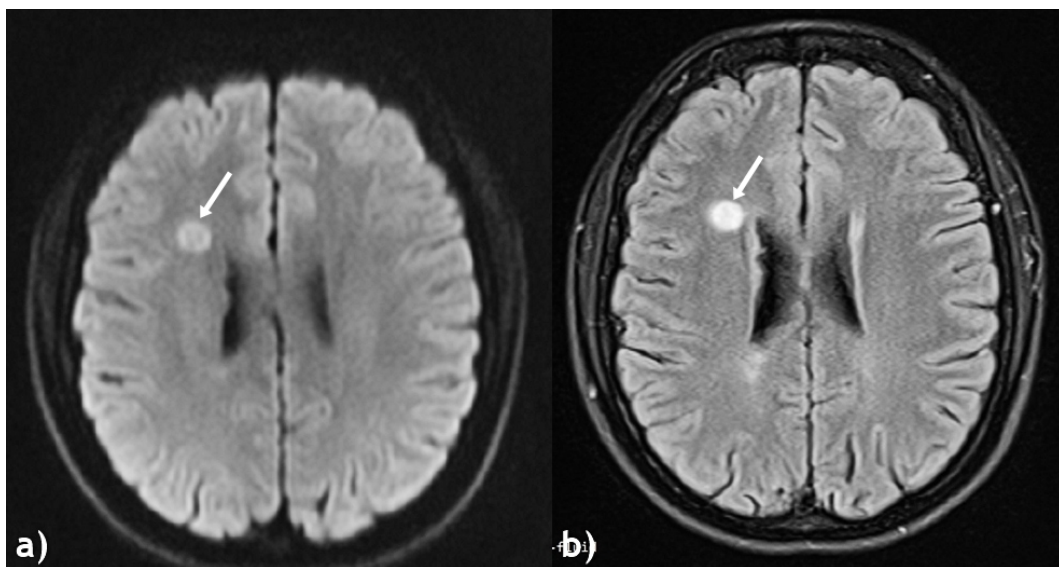
Kolejnym badaniem diagnostycznym jest badanie elektrofizjologiczne potencjałów wywołanych z których największe znaczenie mają wzrokowe potencjały wywołane. Badania te pokazują nieprawidłowości u ponad połowy chorych [12].

Metodą, która zrewolucjonizowała diagnostykę stwardnienia rozsianego jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), ponieważ daje ona możliwość obrazowania zmian nie dających jeszcze objawów klinicznych. W zależności od zastosowanych sekwencji obrazowania mamy możliwość uwidocznienia zmian demielinizacyjnych jako hypointensywne zmiany w obrazach T_1 , które jeśli wzmacniają się po podaniu środka kontrastowego na bazie ziem rzadkich (Gd) określa się jako zmiany aktywne (rys. 2.3). A w sekwencji dyfuzji oraz T_2 zmiany są hyperintensywne (rys. 2.4) [4, 12, 13].

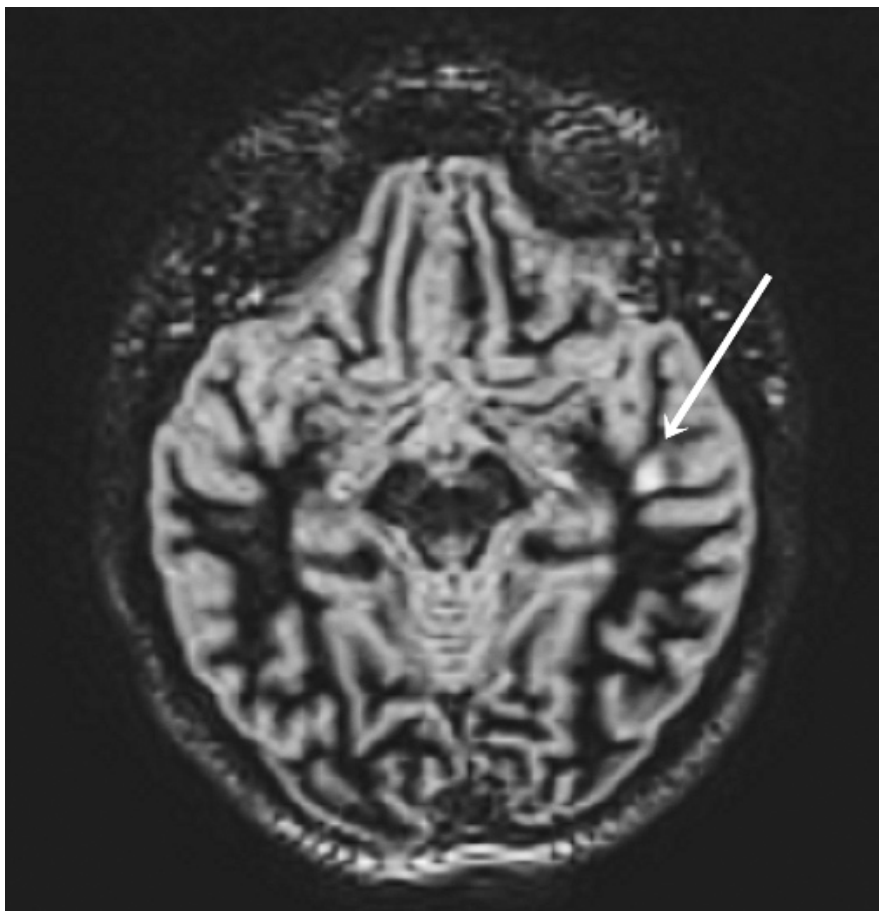
Diagnostyka SM w kontekście oceny anatomicznej skupia się przede wszystkim na zmianach w obszarze istoty białej, ponieważ zmiany te są najbardziej specyficzne. Wiadomo jednak, że w stwardnieniu rozsianym dochodzi także do uszkodzeń istoty szarej i do ich wykrycia wykorzystuje się sekwencję DIR. W sekwencji tej wytłumiany jest nie tylko sygnał płynu mózgowo-rdzeniowego, ale również istoty białej. Zabieg ten powoduje zwiększenie kontrastu między istotą szarą i białą, co przekłada się na wyraźniejszy obraz plak demielinizacyjnych w obszarze kory i struktur istoty szarej (rys. 2.5) [12, 14].



Rysunek 2.3: Sekwencja T_1 zależna przed (a) oraz po podaniu środka kontrastowego (b). Widoczna hypointensyjna plaka demielinizacyjna ulega wzmocnieniu kontrastowemu.



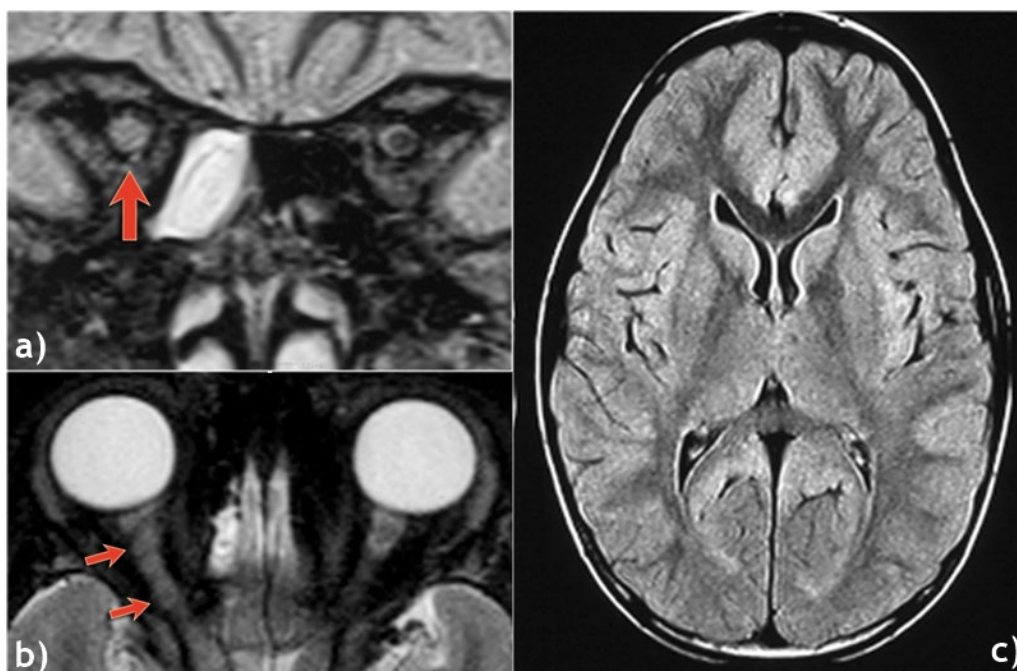
Rysunek 2.4: Na obrazach DWI (a) oraz T_2 FLAIR (b) plaki demielinizacyjne są hyperintensywne.



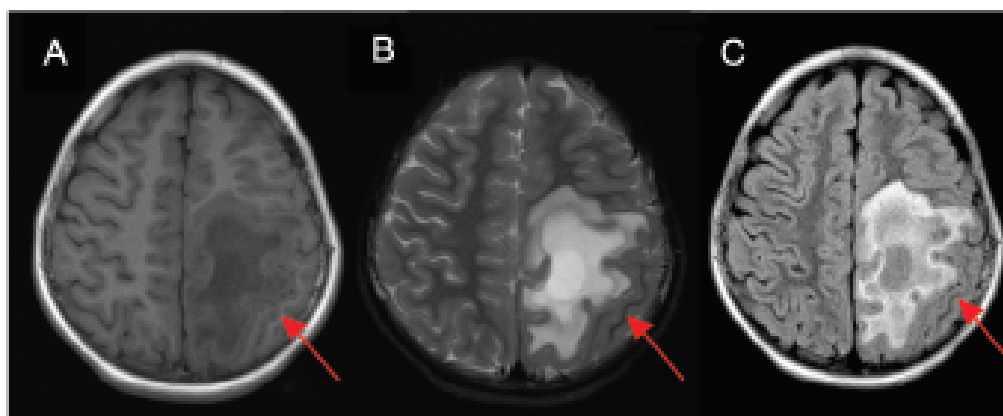
Rysunek 2.5: Zmiana w istocie szarej (korze). Sekwencja DIR.

2.4 Diagnostyka różnicowa

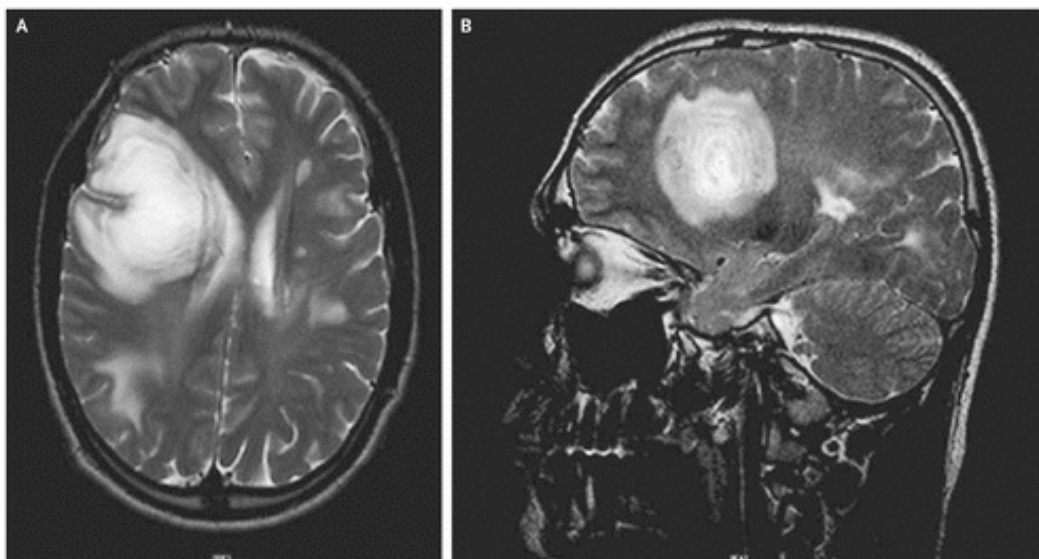
Temat diagnostyki różnicowej SM jest bardzo szeroki. Objawy stwardnienia rozlanego mogą przypominać objawy innych chorób neurodegeneracyjnych OUN m.in. choroby Devica (zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych) (rys. 2.6), choroby Schildera (rozlanego stwardnienia mózgu) (rys. 2.7), stwardnienia koncentrycznego Baló (rys. 2.8) czy chorobę Marburga (rys. 2.9). W różnicowaniu należy również uwzględnić leukodystrofie, infekcje, zapalenia, guzy, malformacje naczyniowe, a nawet udar [5, 15].



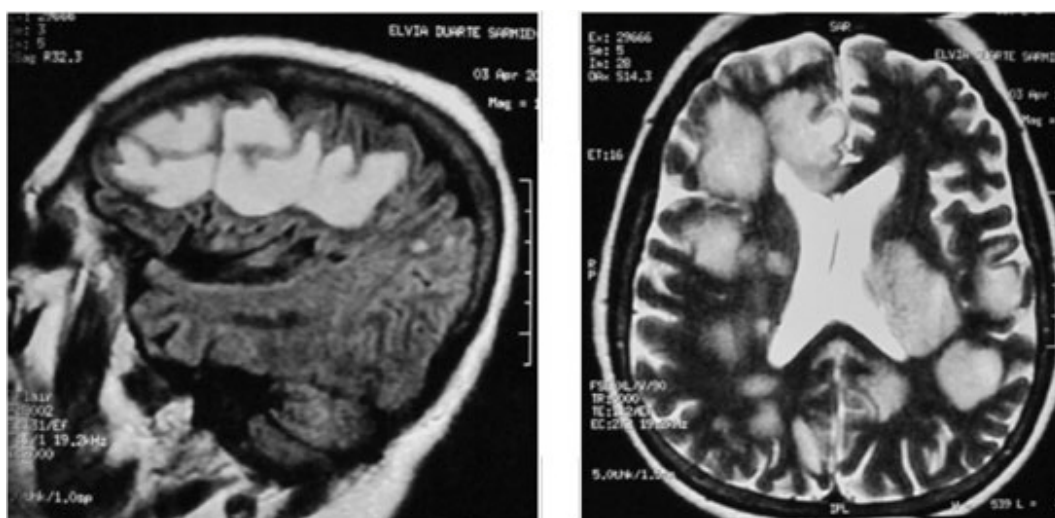
Rysunek 2.6: Choroba Devica - w wyniku zapalenia rdzenia oraz nerwów wzrokowych dochodzi do demielinizacji tych struktur. Skutkuje to osłabieniem mięśni, paraliżem, utratą czucia, zaburzeniem widzenia, a nawet ślepotą. Po lewej w płaszczyźnie czołowej (a) oraz poprzecznej (b) zaznaczony jest prawy nerw wzrokowy który ulega demielinizacji (*strzałka*). Pozostała część mózgowia (c) jest prawidłowa - nie widać ognisk demielinizacji [16].



Rysunek 2.7: Choroba Schildera czyli rozlane stwardnienie mózgu to rzadka choroba demielinizacyjna wśród dzieci między 5. a 14. rokiem życia. Zmiany przedstawione na obrazach T₁ (A), T₂ (B) oraz FLAIR (C) [17].



Rysunek 2.8: Stwardnienie koncentryczne Baló. Cechą charakterystyczną na obrazach radiologicznych MR jest koncentryczny rozpad mieliny. Schorzenie szybko postępuje, a jego przebieg jest ciężki [18].



Rysunek 2.9: Chorobie Marburga towarzyszy rozległy i nasilony proces zapalny zlokalizowany w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. Bardzo szybko dochodzi do śmierci chorego [19].

2.5 Terapie lekowe

Obecnie terapie lekowe w przebiegu stwardnienia rozsianego skupiają się na trzech aspektach: łagodzeniu następstw rzutu, zapobieganiu postępowi choroby oraz łagodzeniu jej objawów [5].

W celu łagodzenia następstw rzutu najczęściej stosowane są kortykosteroidy (metylprednizolon, prednizon), które zmniejszają reakcję zapalną oraz obrzęk, usprawniają przewodnictwo nerwowe, uszczelniają barierę krew-mózg oraz zmniejszają reakcję immunologiczną. W przypadku rzutu choroby podanie steroidów prowadzi do szybszego ustąpienia objawów SM [5].

Spowolnienie postępów choroby ma na celu zmniejszenie częstości rzutów oraz wydłużenie czasu remisji zanim choroba przejdzie w fazę postępującą. W tego typu terapii najczęściej jako leki pierwszego rzutu stosuje się: interferon beta (IFN β) oraz octan glatirameru. Przy niepowodzeniu terapii stosuje się leki tzw. drugiego rzutu: natalizumab oraz fingolimod. Często stosowany był również mitoksantron, jednakże ze względu na objawy niepożądane coraz rzadziej jest wykorzystywany w terapii [4, 5, 12].

Leczenie objawowe w stwardnieniu rozsianym skupia się na leczeniu spastyczności. Jego celem jest usprawnienie ruchowe pacjentów, zapobieganie powikłaniom oraz zmniejszenie bólu poprzez obniżenie napięcia mięśniowego. Częstym skutkiem ubocznym jest obniżenie siły mięśniowej co nie przynosi oczekiwanej poprawy ruchowej, a jedynie może ułatwić pielęgnację pacjentów leżących. Ponadto do leczenia objawowego należy łagodzenie bólów neuropatycznych m.in. nerwu trójdzielnego [5].

Rozdział 3

Obrazowanie MRI

Druga połowa XX wieku i początek XXI to bez wątpienia czas pionierskich badań w dziedzinie obrazowania medycznego. Na kartach historii zapisało się wiele nazwisk pionierów współcześnie znanych technik obrazowania jak np. Lauterbur czy Kuhl. Szybki rozwój myśli technologicznej jak i równolegle prowadzone badania nad coraz nowszymi materiałami sprawiły, że obecnie dysponujemy narzędziami pozwalającymi na coraz dokładniejsze obrazowanie ludzkiego ciała.

Obecnie najważniejszą metodą badań strukturalnych ludzkiego ciała jest metoda obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI) opierająca się na zjawisku jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) przedstawionego przez niezależne zespoły naukowe Felixa Blocha i Edwarda Purcella w 1946 roku. Wtedy też przeprowadzono pierwszy eksperyment wykorzystujący zjawisko NMR. Bloch umieścił swój palec w polu magnetycznym magnezu i poddał działaniu fal o ustalonej częstotliwości. Wynikiem doświadczenia był silny sygnał protonowy związany z jądrami ^1H wchodzącymi w skład krwi oraz tkanek budujących palec. Wtedy nie było jeszcze możliwości uzyskania informacji o przestrzennym rozmieszczeniu jąder ^1H . Kolejne badania i rozwój techniki sprawił, że obecnie spektroskopia rezonansu magnetycznego jest techniką powszechnie stosowaną w wielu dziedzinach. W latach 70-tych Lauterbur i Mansfield uzyskali obrazy ludzkiego ciała wykorzystując technikę gradientów pola magnetycznego - był to początek obecnie znanej metody MRI. W latach 80-tych wprowadzono pierwsze aparaty MRI do powszechnego użytku w placówkach medycznych na świecie. W Polsce pierwszy skaner MRI pojawił się dopiero w latach 90-tych [20, 21].

3.1 Podstawy fizyczne obrazowania metodą rezonansu magnetycznego

Metoda rezonansu magnetycznego wykorzystuje sygnał jąder atomów, których moment magnetyczny jest różny od zera. Taki moment posiadają atomy o nieparzystej liczbie nukleonów. W obrazowaniu metodą MR wykorzystuje się wiele pierwiastków m.in.: ^1H - dla obrazowania wnętrza ciała, ^3He i ^{129}Xe jako gazowe kontrasty w MR płuc [22], ^{31}P w spektroskopii rezonansu magnetycznego czy ^{19}F w oznaczaniu leków, gdyż nie występuje naturalnie w tkankach biologicznych. Jednak ze względu na największą abundancję jąder wodoru w ludzkich tkankach, pierwiastek ten ma największe znaczenie w obrazowaniu MRI [21, 23, 24].

Struktura jąder atomowych jest określana przez kwantowy moment pędu (I) czyli spin, który może przyjmować wartości całkowite lub połówkowe [25]. Jeżeli:

$$I \neq 0, \quad (3.1)$$

to jądro atomowe posiada moment magnetyczny μ_I :

$$\mu_I = \gamma I \quad (3.2)$$

gdzie: γ - współczynnik giromagnetyczny.

Długość wektora spinu przyjmuje wartości określone wzorem:

$$|I| = \hbar \sqrt{I(I+1)} \quad (3.3)$$

gdzie: \hbar - stała Diraca.

Obserwacja spinu jak i momentu magnetycznego jądra atomowego możliwa jest dla kierunku osi kwantowania zdefiniowanego przez kierunek zewnętrznego pola magnetycznego (B_0) [25]. Wartości własne dla składowej z :

$$I_z = m_I \frac{h}{2\pi} = m_I \hbar \quad (3.4)$$

czyli:

$$\mu_z = \gamma m_l \hbar \quad (3.5)$$

gdzie: m_l - magnetyczna liczba kwantowa.

m_l może przyjmować jedynie wartości:

$$m_l = -I, -I + 1, \dots, I - 1, I \quad (3.6)$$

Zgodnie z powyższym warunkiem dla każdej wartości I_z oraz μ_z możliwych jest $2m_l+1$ wartości [25].

W przypadku gdy na jądra ^1H zadziała silne B_0 to momenty magnetyczne ustawiają się zgodnie z kierunkiem pola magnetycznego i ulegają precesji. Precesja jądra atomowego zachodzi przy charakterystycznej prędkości, która jest proporcjonalna do siły przyłożonego B_0 i nazywana jest częstotliwością Larmora - warunek zajścia rezonansu [24].

$$\omega_0 = B_0 \cdot \gamma \quad (3.7)$$

gdzie: ω_0 - częstotliwość Larmora [MHz], B_0 - indukcja pola magnetycznego [T], γ - współczynnik giromagnetyczny [MHz/T].

Współczynnik giromagnetyczny to stała zależna od rodzaju jądra atomowego. Dla jąder ^1H wynosi on 42,58 MHz/T, co dla aparatów MR o indukcji pola 1.5T daje ω_0 równą 63,87 MHz, a dla 3T ok. 123MHz. Dla porównania w polu magnetycznym Ziemi ω_0 wynosi około 1kHz [24].

W warunkach, kiedy na μ nie działa zewnętrzne pole magnetyczne to są one zorientowane w przestrzeni przypadkowo i posiadają taką samą energię niezależnie od kierunku spinu. Kiedy zacznie działać na nie pole magnetyczne μ ustawiają się w osi zgodnie z kierunkiem działania sił pola magnetycznego (wzrasta podłużne namagnesowanie \mathbf{M}_z) i wszystkie precesują z częstotliwością Larmora. Różnią się jednak fazą ruchu, która nie ma wpływu na energię jąder.

Dzieje się tak również w polu magnetycznym Ziemi, ale powstałe podłużne namagnesowanie jest dużo słabsze. Pole magnetyczne w rezonansie magnetycznym jest ok. 60 tys. razy silniejsze, a powstałe namagnesowanie \mathbf{M}_z odpowiednio większe, aby uzyskać wystarczająco dużo sygnału do późniejszej rekonstrukcji obrazów [24].

Zgodnie z zasadami mechaniki kwantowej spiny mogą ustawiać się równolegle lub antyrównolegle względem pola magnetycznego (dochodzi do rozszczepienia poziomów energetycznych - efekt Zeemana) i μ przybiera ściśle określoną wartość $\pm \frac{1}{2}$. Ilość jąder znajdujących się w stanie równoległym jest większa niż w stanie antyrównoległym, ponieważ stan równoległy jest stanemiskoenergetycznym (bardziej preferowanym). Różnica energii pomiędzy poziomami energetycznymi wynosi [20]:

$$\Delta E = \frac{\gamma h B_0}{2\pi} \quad (3.8)$$

gdzie: ΔE - różnica energii między poziomami, h - stała Plancka, B_0 - indukcja pola magnetycznego [T], γ - współczynnik giromagnetyczny [MHz/T].

Przejście jąder wodoru na wyższy poziom energetyczny następuje dzięki energii z drgań termicznych powstających dzięki emisji do stabilnego układu spinowego fali RF o częstotliwości Larmora generowanej przez nadajnika RF. Proces absorpcji energii przez układ (wzbudzenie układu spinowego) powoduje, że namagnesowanie podłużne \mathbf{M}_z odchyła się od osi z w kierunku płaszczyzny poprzecznej \mathbf{xy} , która jest prostopadła do kierunku pola magnetycznego [24].

Jeśli impuls RF jest wystarczająco silny i długi, aby przechylić \mathbf{M}_z dokładnie o 90° (impuls RF 90°), to namagnesowanie będzie znajdować się w płaszczyźnie \mathbf{xy} (\mathbf{M}_{xy}). Gdy jest obecne \mathbf{M}_{xy} dochodzi do precesji wokół osi z . Dochodzi do indukcji przemiennej napięcia (o tej samej częstotliwości co ω_0) w cewce odbiornika. Powstaje sygnał swobodnego zaniku indukcji FID, który jest zbierany i przetwarzany w celu wygenerowania obrazu rezonansu badanego obiektu [24].

3.2 Procesy relaksacji

Po wyemitowaniu impulsu RF i absorpcji energii dochodzi do skrócenia wektora magnetyzacji podłużnej i przeniesienia namagnesowania na płaszczyznę xy . Obracające się poprzeczne namagnesowanie powoduje powstanie sygnału FID w cewce, który z czasem zanika w dwóch niezależnych procesach relaksacji. [26].

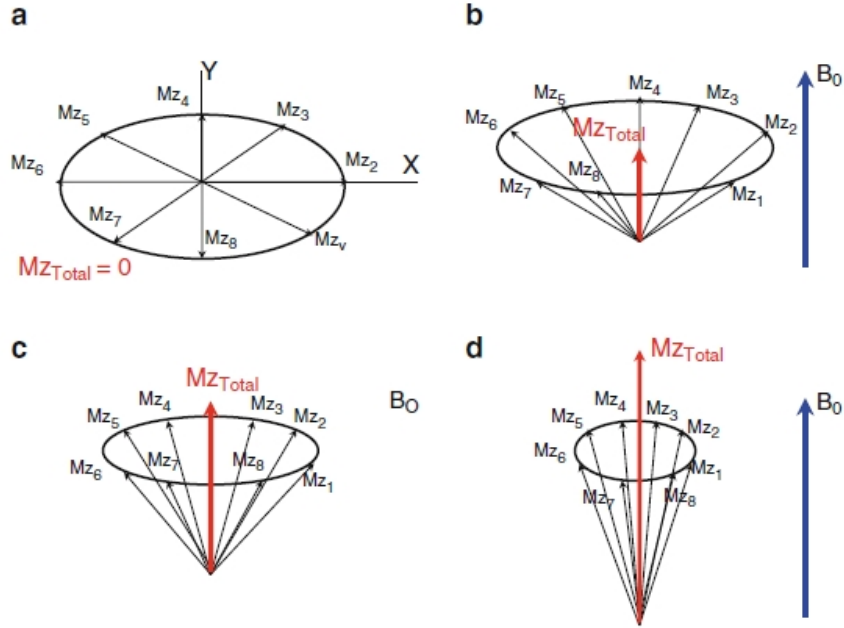
Ewolucja czasowa wektora magnetyzacji z uwzględnieniem procesów relaksacji opisywana jest równaniami Blocha [27]:

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (3.9)$$

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \quad (3.10)$$

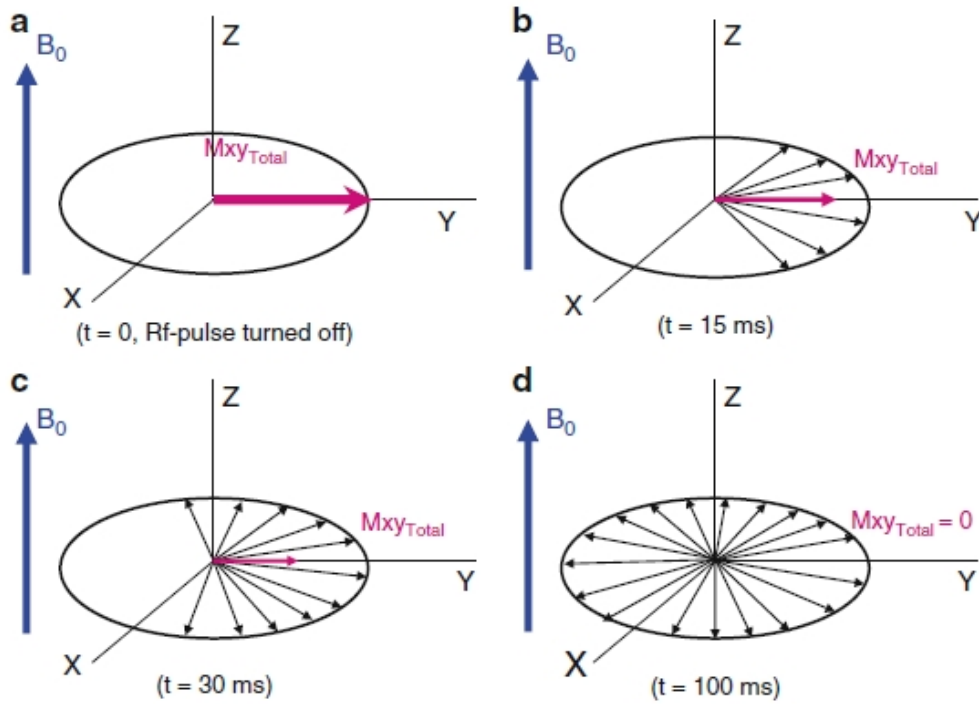
$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \quad (3.11)$$

Czas T_1 - czas relaksacji spin-sieć (relaksacja podłużna). W wyniku powolnego zaniku namagnesowania poprzecznego dochodzi do odrostu namagnesowania podłużnego (powrotu układu do stanu równowagi), co skutkuje zanikiem sygnału FID (rys. 3.1). Jest to czas potrzebny aby wektor \mathbf{M}_z odzyskał 63% swojej początkowej wartości i charakterystyczny dla różnych tkanek. Zastosowanie paramagnetycznych środków kontrastowych skraca ten czas [26, 28].



Rysunek 3.1: Wektor magnetyzacji M_z po wyemitowaniu impulsu RF kładzie się na płaszczyznę xy (a). Po wyłączeniu impulsu powstała M_{xy} relaksuje i powraca do stanu początkowego (b-d) [26].

Czas T_2 - czas relaksacji spin-spin (relaksacja poprzeczna). Po wyemitowaniu impulsu wzbudzającego RF dochodzi do obrócenia M_z na płaszczyznę xy i powstania magnetyzacji M_{xy} . Wytwarzany jest spójny sygnał, który z czasem zanika w wyniku rozfazowania spinów, które oddziałują na siebie (rys. 3.2). Jest to czas potrzebny do rozfazowania zsynchronizowanych przez impuls RF spinów do 37% początkowej wartości [26, 28].



Rysunek 3.2: Po wyłączeniu impulsu wzbudzającego RF (a) dochodzi do relaksacji składowej M_{xy} wskutek różnicy prędkości spinów, która powoduje utratę ich koherencji (b-d) co jest spowodowane różnicą w wartości lokalnych pól magnetycznych [26].

Na czas relaksacji poprzecznej mają wpływ dwa czynniki - niejednorodność pola magnetycznego oraz zmienne lokalne pole magnetyczne wytwarzane przez tkanki. Wypadkowa szybkość relaksacji będzie wynosić [26]:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2} \quad (3.12)$$

gdzie:

T_2^* – czas T_2 zależny od pacjenta i niejednorodności pola magnetycznego

T_2' – czas T_2 zależny od niejednorodności pola magnetycznego

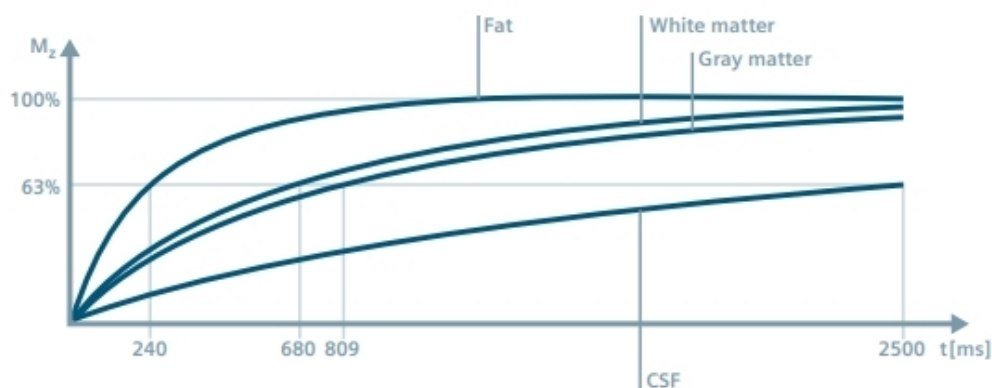
T_2 – czas relaksacji T_2

3.3 Sekwencje obrazowania MRI

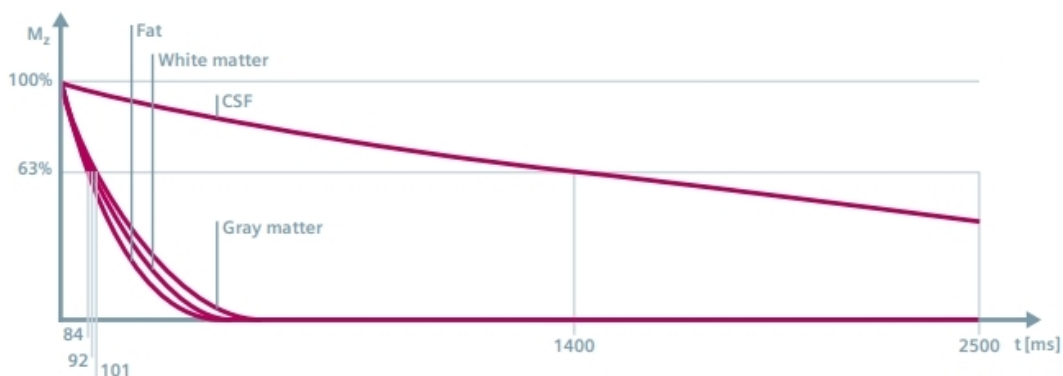
Sekwencje rezonansu magnetycznego to oprogramowanie, które wykonuje serię poleceń z zastosowaniem impulsów RF, gradientów w predefiniowanym oknie czasowym w celu uzyskania obrazów o wybranym kontraście tkankowym.

3.3.1 Obrazy T_1 i T_2

Na intensywność struktur, a co za tym idzie na kontrast obrazów MR mają wpływ trzy wewnętrzne cechy tkanek biologicznych: gęstość protonów czyli liczba pobudliwych spinów na jednostkę objętości, czas relaksacji podłużnej T_1 - czas potrzebny na powrót wzbudzonych spinów do stanu równowagi aby mogły zostać ponownie wzbudzone (rys. 3.3) oraz czas relaksacji poprzecznej T_2 określający jak szybko zanika sygnał MR po wzbudzeniu impulsem RF (rys. 3.4). W zależności na który parametr położymy nacisk w obrazowaniu otrzymamy obrazy różniące się kontrastem między poszczególnymi tkankami [26].



Rysunek 3.3: Czasy relaksacji T_1 dla tłuszczu, istoty białej, istoty szarej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego [28].



Rysunek 3.4: Czasy relaksacji T_2 dla tłuszczu, istoty białej, istoty szarej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego [28].

Z obrazowaniem T_1 -zależnym ściśle związany jest czas repetycji (TR) czyli przerwa pomiędzy dwoma kolejnymi wzbudzeniami impulsem RF tej samej warstwy. W przypadku obrazowania T_2 -zależnego na kontrast obrazu ma wpływ czas echa (TE) czyli czas między impulsem wzbudzenia a zebraniem sygnału FID. Wpływ czasu TR i TE na otrzymywane obrazy został przedstawiony w tabeli 3.1 [26].

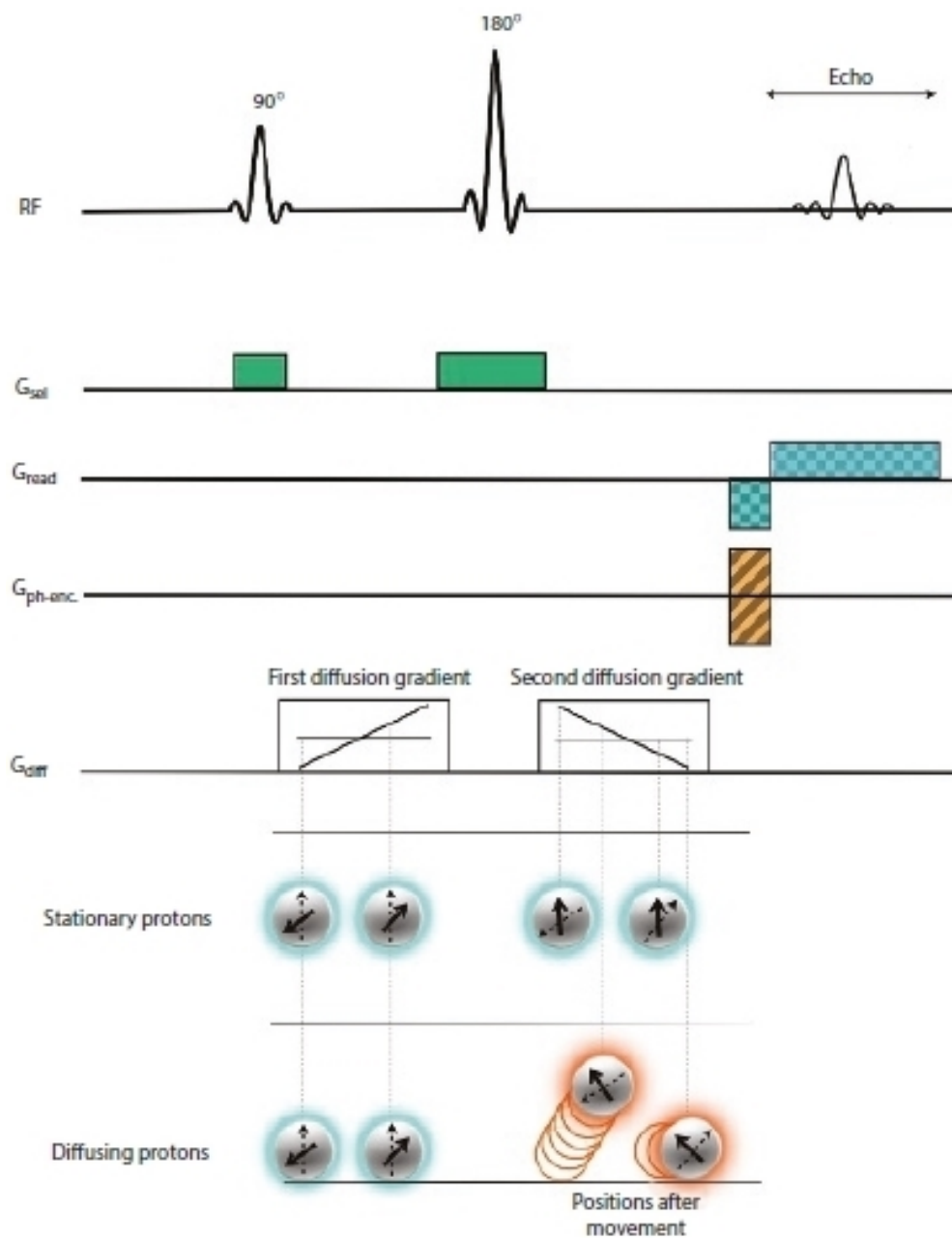
Tabela 3.1: Obrazy rezonansu magnetycznego jako funkcja TR i TE [29].

	TR [ms]	TE [ms]
Obrazy T1	krótki	krótki
Obrazy T2	długi	długi
Obrazy PD	długi	krótki

3.3.2 DWI i ADC

Obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI) pozwala na nieinwazyjne zobrazowanie swobodnego ruchu molekuł wody w tkankach na poziomie komórkowym, co może odzwierciedlać mikrostrukturę tkanki. Dyfuzja molekularna w tkankach organizmu nie jest swobodna, ale odzwierciedla interakcje z innymi strukturami komórkowymi [30]. Na rysunku 3.5 został przedstawiony schemat sekwencji obrazowania dyfuzji należącej do grupy sekwencji gradientowych, które wykorzystują dodatkowe pola magnetyczne zmieniające się liniowo w wyróżnionym kierunku do przestrzennego

kodowania sygnału. Wyróżniamy trzy pola: G_x , G_y , G_z wykorzystywane odpowiednio do kodowania częstotliwości, fazy oraz warstwy.



Rysunek 3.5: Schemat sekwencji DWI - pomiar odfazowania spinów protonów w obecności pola gradientowego [30].

Zadziałanie impulsem RF 90° i przyłożenie gradientu rozfazowującego spiny proporcjonalnie do mocy przyłożonego gradientu powoduje, że spiny cząsteczek nieruchomych pozostają w tej samej pozycji, a ruchomych zmieniają ją. Następnie wyemitowanie impulsu RF 180° oraz ponowne przyłożenie gradientu o tej samej mocy powoduje tylko zmianę w sygnale cząsteczek ruchomych, ponieważ zmieniły swoją fazę wzdłuż osi przyłożonego pola gradientowego. Im dłuższe i silniejsze impulsy gradientów, tym więcej zmian kierunku cząsteczek, a tym samym większa utrata koherencji spinów. Ignorując spiny stacjonarne i mierząc tylko te ruchome można określić dyfuzję, która zaszła w określonym kierunku [30].

Sygnał dyfuzji ważonej można opisać równaniem:

$$S = S_0 e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-bD} = S_0 e^{-bADC} \quad (3.13)$$

gdzie:

S_0 – natężenie sygnału bez ważenia dyfuzji

TE – czas echa

b – współczynnik ważenia dyfuzji [s/mm^{-2}]

D – pozorny współczynnik dyfuzji (ADC)

Wartość współczynnika b określa stopień ważenia dyfuzji i odzwierciedla siłę oraz czas trwania impulsów gradientów w sekwencji DWI. Zgodnie z poniższym wzorem można zwiększyć stopień ważenia dyfuzji poprzez zwiększenie czasu trwania gradientu lub jego siły [30]:

$$b = (\gamma G \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (3.14)$$

gdzie:

b – współczynnik ważenia dyfuzji [s/mm^{-2}]

γ – współczynnik giromagnetyczny [MHz/T]

Δ – czas pomiędzy gradientami

δ – czas trwania gradientu

G – amplituda gradientu

$(\Delta - \frac{\delta}{3})$ – czas dyfuzji

Celem obrazowania DWI jest oszacowanie wielkości dyfuzji w każdym вокселу. W celu ułatwienia pomiarów jakościowych generuje się mapy parametryczne wartości

ADC, czyli mapy pozornego współczynnika dyfuzji, które obliczane są na podstawie obrazów DWI przy użyciu co najmniej dwóch różnych wartości b . Intensywność sygnału na mapie ADC odzwierciedla siłę dyfuzji w pikselu. Stąd niska wartość ADC (ciemny obszar) wskazuje na ograniczony ruch molekuł wody w tkankach, a wysoka wartość (jasny obszar) wskazuje na swobodną dyfuzję w tkance [30].

$$ADC = (-\frac{1}{b}) \ln(\frac{DWI_{img}}{T_{2img}}) \quad (3.15)$$

gdzie:

- ADC – pozorny współczynnik dyfuzji [$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]
- b – współczynnik ważenia dyfuzji [s/mm^{-2}]
- DWI_{img} – obraz DWI
- T_{2img} – obraz T_2

3.3.3 IR

Sekwencje odzyskiwania inwersji (IR, ang. inversion recovery) to szeroka grupa sekwencji rezonansu magnetycznego, których celem jest wytłumienie sygnału dla określonej tkanki lub do wzmocnienia kontrastu w niektórych zastosowaniach [26].

FLAIR

Sekwencja FLAIR należy do grupy sekwencji IR. Najbardziej znaną sekwencją jest T_2 -FLAIR, mniej znaną T_1 -FLAIR. Głównym celem T_2 -FLAIR jest wytłumienie sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez zadziałanie impulsem 180° w odpowiednim czasie zwanym czasem inwersji (TI). Dla aparatów 1.5T TI jest w zakresie od 2100-2300ms i TR od 8400-9200ms. Wprowadzenie sekwencji SPACE (ang. sampling perfection application contrast evolution) skróciło czasy TI i TR dla FLAIR. Wytłumienie CSF w T_2 -FLAIR umożliwia lepszą wizualizację mózgowia np. istoty białej, stąd też jest to jedna z rutynowych serii w obrazowaniu mózgu [26].

Sekwencja T_1 -FLAIR powstała w celu zwiększenia kontrastu T_1 oraz zmniejszenia sygnału CSF, który jest w tej sekwencji hipointensywny. Zalecany czas dla sekwencji T_1 -FLAIR to TI z zakresu od 500 do 900 ms i TE od 20-30 ms. T_1 -FLAIR używany jest nie tylko w obrazowaniu mózgowia, gdzie mamy poprawiony kontrast



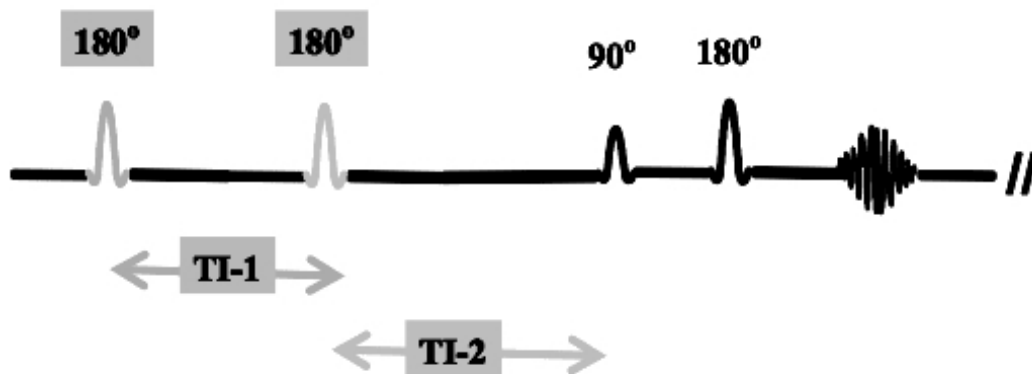
Rysunek 3.6: Schemat sekwencji inversion recovery [31].

między istotą szarą i białą, ale również w kręgosłupie w celu poprawy kontrastu między płynem mózgowo-rdzeniowym, a rdzeniem kręgowym [26].

DIR

Sekwencja DIR należy do grupy sekwencji IR, lecz w porównaniu do sekwencji FLAIR emitowane są dwa impulsy RF 180° w odpowiednich czasach inwersji (TI) w celu wytłumienia sygnału nie tylko z płynu mózgowo-rdzeniowego, ale również z istoty białej. Czasy relaksacji CSF i WM różnią się od siebie i dla pola magnetycznego o indukcji 3T czasy relaksacji wynoszą odpowiednio 4300ms i 830ms.

Pierwszy impuls RF 180° powoduje, że wektor magnetyzacji WM oraz GM powraca do pierwotnej pozycji w przeciwieństwie do CSF, którego czas relaksacji jest dłuższy. Zadziałanie drugim impulsem RF 180° spowoduje wytłumienie sygnału z CSF. Aby jednak wytłumić sygnał z istoty białej impuls RF musi zostać wyemitowany kiedy wektory magnetyzacji CSF i WM zrównają się. Ostatecznie generujemy impuls RF 90° i otrzymujemy sygnał z istoty szarej, ponieważ ma ona nieznacznie dłuższy czas relaksacji niż istota białą [32].



Rysunek 3.7: Schemat sekwencji double inversion recovery [32].

3.4 Bezpieczeństwo badań MRI

Mogłoby się wydawać, że mimo braku promieniowania jonizującego badanie metodą rezonansu magnetycznego można wykonać u każdego pacjenta. Jednak i w tej metodzie istnieją ograniczenia i bardzo ważne jest przestrzeganie zasad bezpieczeństwa.

W trakcie ekspozycji na działanie pola magnetycznego ciało człowieka narażone jest na efekty związane z działaniem trzech pól: podstawowego, gradientowego oraz pola o częstotliwości radiowej [23].

Podstawowe pole magnetyczne czyli pole o indukcji przekraczającej 3mT [33, 34] może powodować efekty mechaniczne. Działa na wszystkie przedmioty o właściwościach ferromagnetycznych (zawierające w swoim składzie żelazo, nikiel czy też ich stopy) z siłą proporcjonalną do ich masy. Bardzo ważne jest zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z podejrzeniem obecności metalicznych ciał obcych w ciele - przede wszystkim w okolicy oczodołów. Pacjenci z wszczepionymi elementami metalowymi w ciele (stabilizatory, śruby, płytki, protezy) powinni posiadać pisemne potwierdzenie bezpieczeństwa wszczepionego implantu w polu magnetycznym o danej indukcji (mówi ono o tym, że pole magnetyczne do danej wartości indukcji, nie powinno wywołać żadnych efektów termicznych związanych z implantem) [35] lub posiadać dokumentację pozabiegową pozwalającą na zidentyfikowanie go i sprawdzenie jego bezpieczeństwa w specjalnych zbiorach lub na stronie producenta.

Kolejnym polem jest pole *gradientowe*, które wpływa na procesy elektrofizjologiczne zachodzące w organizmie poprzez zmianę potencjału błony włókien nerwowych na skutek bardzo szybkiej zmiany gradientów pola. Pole gradientowe może wywołać skurcze mięśni w obrębie klatki piersiowej co stwarza zagrożenie dla życia pacjenta [23].

Ostatnim polem jest pole o *częstotliwości radiowej (RF)* i może powodować efekty termiczne. W wyniku absorpcji energii może dojść do wzrostu temperatury ciała (jeśli pacjent w procesie termoregulacji nie może wydalić nadmiaru ciepła). Absorpcję energii opisuje współczynnik absorpcji swoistej - SAR, który jest uzależniony od wagi pacjenta. W systemach MR monitorowany jest dla trzech obszarów: całego ciała (whole body), lokalnie (local) oraz w wybranych częściach ciała (partial body). W trakcie badania jego poziom graniczny może być modyfikowany w systemie w sposób automatyczny lub ręczny [36]. Przyjmuje się, że limit SAR wynosi 2 W/kg w czasie 15 minut lub 4 W/kg w przypadku kiedy kontrolowane są funkcje życiowe pacjenta [35]. Wszystkie szczegóły dotyczące norm technicznych obejmujących bezpieczeństwo i skuteczność elektrycznych urządzeń medycznych (w tym MRI) zawierają się w dokumentach opublikowanych przez Międzynarodową Komisję Elektrotechniczną [37].

Istnienie pola gradientowego i RF skutkuje powstaniem tzw. prądów wirowych. W trakcie badania pole RF wytwarza pole elektryczne, którego wartość może odpowiadać zmiennemu polu magnetycznemu wytwarzanego w wyniku szybkiego przełączania pól gradientowych. Z tego względu należy unikać przylegania rąk do tułowia oraz ciała pacjenta do ścian tunelu [35].

Na początku wprowadzenia metody MRI w latach 90-tych XX wieku oraz na początku XXI wieku przeprowadzenie badania MRI u pacjentów z wszczepionymi implantami, rozrusznikami serca, implantami ślimakowymi, neurostymulatorami, stenami naczyniowymi, zastawkami było niemożliwe. Wynikało to z zagrożenia związanego z oddziaływaniem pola magnetycznego na nie [29]. Obecnie dzięki wprowadzeniu innowacyjnych materiałów, rozwiązań i procedur pacjenci mogą w większości poddawać się badaniu rezonansem magnetycznym.

W przypadku implantów soczewek, podobnie jak w przypadku implantów metalowych powinny posiadać pisemne potwierdzenie bezpieczeństwa w polu magnetycz-

nym o danej indukcji. U kobiet w ciąży nie jest wskazane wykonywanie badania w pierwszym trymestrze, ponieważ jest to istotny okres dla rozwoju płodu [21]. Później nie ma przeciwwskazań do wykonania badania, o ile nie podaje się środków kontrastowych. Tatuaże, makijaż permanentny, niektóre kosmetyki mogą spowodować miejscowe podrażnienia skóry i oparzenia (zawartość barwników mających w składzie Fe bądź Pb) [38].

3.5 Środki kontrastowe

Środki kontrastowe w obrazowaniu rezonansem magnetycznym to preparaty farmaceutyczne o określonych właściwościach fizykochemicznych, które podawane są w trakcie badania w celu wzmocnienia naturalnego kontrastu oraz uzyskania dodatkowych informacji farmakokinetycznych. Środki te powodują zmianę gęstości protonów w tkance oraz zmieniają właściwości rezonansowe tkanek - wartości czasów relaksacji T_1 i T_2 . Obecnie najczęściej stosuje się paramagnetyczne środki kontrastujące na bazie ziem rzadkich - gadolinie np. Dotarem, Prohance czy Gadovist [23, 24, 29].

Rozdział 4

Cel pracy

Celem niniejszej dysertacji jest przedstawienie możliwości badań jakościowych i ilościowych mózgowia metodą obrazowania rezonansem magnetycznym uwzględniając obliczenia wolumetryczne w tym wartości współczynnika BPF oraz narzędzia do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych, szczególnie pod kątem diagnostyki stwardnienia rozsianego.

Rozdział 5

Metodyka badań

W pracy skupiono się na różnych możliwościach analizy (jakościowej oraz ilościowej) obrazów rezonansu magnetycznego mózgowia ze zmianami demielinizacyjnymi w przebiegu stwardnienia rozsianego. Przeprowadzono:

1. **analizę jakościową wybranych sekwencji MRI** stosowanych w obrazowaniu SM pod kątem wybranych parametrów sygnału w obszarze istoty białej oraz szarej w celu określenia ich wartości diagnostycznej dla grupy 25 kobiet w wieku od 25 do 59 lat. Średni wiek pacjentek wynosił $38,4 \pm 8,3$ lat.
2. **badanie atrofi mózgu u pacjentów z SM** dla grupy 31 pacjentów ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym (ICD-10, G35) nie leczonych DMD. Średni wiek pacjentów wynosił $40,2 \pm 9,6$ lat. Grupa składała się z 23 kobiet i 8 mężczyzn, a ich średni wiek wynosił odpowiednio $38,9 \pm 7,6$ i $43,9 \pm 11,9$ lat. Grupa kontrolna składała się z 6 neurologicznie zdrowych ochotników, a ich średni wiek wynosił $24,5 \pm 2,2$ lat. Niestety, ze względu na profil placówki medycznej nie było możliwe zgromadzenie dużej grupy kontrolnej wystarczająco zróżnicowanej pod względem wieku. Stąd decyzja o wyborze grupy kontrolnej pasującej do wieku pacjentów z SM z literatury [39].

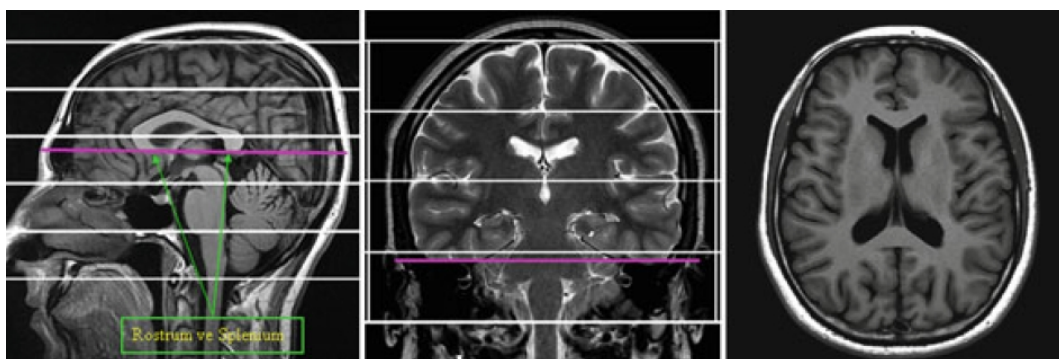
-
3. **badanie wpływu segmentacji na obliczenie współczynnika BPF** dla grupy 25 kobiet w wieku od 25 do 59 lat. Średni wiek pacjentek wynosił $38,4 \pm 8,3$ lat.
 4. **analizę zastosowania metod wolumetrycznych w monitorowaniu terapii lekowych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym** dla grupy 9 kobiet w wieku od 22-44 lat leczonych lekiem modyfikującym przebieg choroby IFN β przez 2 lata.
 5. **analizę użyteczności narzędzia do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych - LST** dla grupy 8 pacjentek nie leczonych DMD w wieku od 25 do 49 lat.

Uzyskiwanie obrazów MR

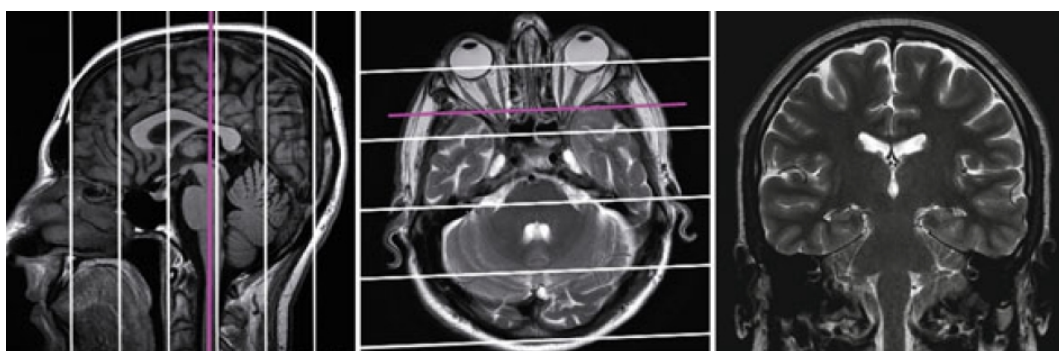
Wszystkie analizy zostały przeprowadzone na podstawie badań rezonansu magnetycznego mózgowia pacjentów ze stwierdzonym stwardnieniem rozsianym (ICD-10, G35) wykonanych w Centrum Diagnostyki Obrazowej Helimed w Katowicach w ramach rutynowej pracy klinicznej z wykorzystaniem 1.5T skanera MRI w systemie MAGNETOM Aera (Siemens, Erlangen, Germany) oraz 1.5T skanera GE Signa HDx. Autorka uczestniczyła w części badań w ramach stażu oraz szkoleń aplikacyjnych. Pacjentów zbadano protokołem dostosowanym do obrazowania SM przy pomocy cewki typu Head/Neck.

Aby zaplanować badanie konieczne jest wykonanie skanu tzw. 3D localizer, gdzie w płaszczyźnie strzałkowej rejestrowany jest obraz strukturalny mózgu. Grubość pobieranych warstw wynosiła 8mm. Następnie na uzyskanych obrazach układane są poszczególne płaszczyzny sekwencji morfologicznych o wysokiej rozdzielczości przestrzennej (grubość warstwy od 1 do 4mm).

Przykładowe planowanie płaszczyzn badania rezonansu magnetycznego mózgowia zostało przedstawione na rys. 5.1. Płaszczyzna poprzeczna ustawiana jest równolegle do przedniego i tylnego końca ciała modelowego (rys. 5.1(a)), a płaszczyzna czołowa równolegle do pnia mózgu (rys. 5.1(b)).



(a) Płaszczyzna poprzeczna układana jest równolegle do przedniego i tylnego końca ciała modzelowatego (*rostrum* i *splenium*)[26].



(b) Płaszczyzna czołowa układana jest równoległa do pnia mózgu [26].

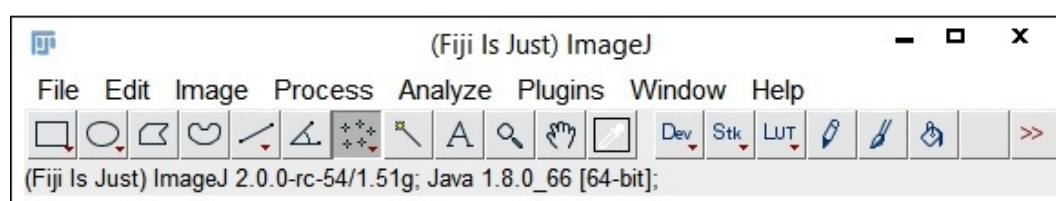
Rysunek 5.1: Planowanie płaszczyzn badania rezonansu magnetycznego mózgowia.

Do analizy danych zostały wybrane obrazy uzyskane z sekwencji FLAIR, DIR, T_1 -MPRAGE (sekwencja 3D T_1 zależna) i DWI/ADC, które zostały opisane w sekcji 3.3. Serie te są najczęściej wykorzystywane w analizach i badaniach nad chorobami neurodegeneracyjnymi OUN.

5.1 Rodzaje analizy danych MRI

5.1.1 Pomiar intensywności sygnału zmian demielinizacyjnych

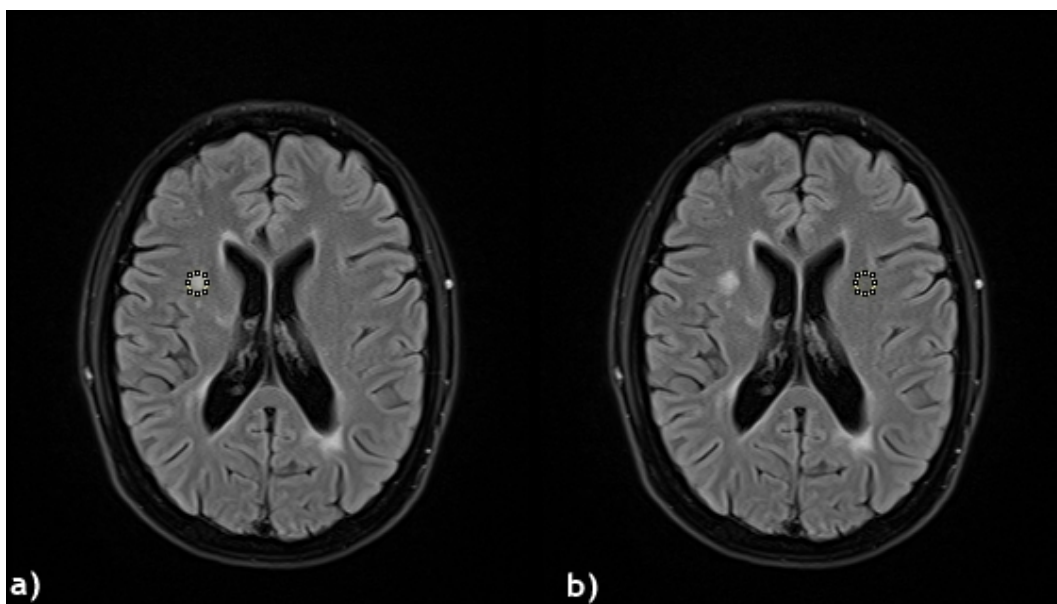
Do pomiaru intensywności sygnału w wybranych sekwencjach MRI wykorzystano pakiet narzędzi do przetwarzania i analizowania obrazów Fiji (rys. 5.2), który bazuje na kodzie oprogramowania ImageJ [40], ale w porównaniu do niego w Fiji zaimplementowane są obszerne biblioteki oprogramowań opartych na różnych językach skryptowych w celu zapewnienia szybkiego prototypowania algorytmów przetwarzania obrazów.



Rysunek 5.2: Okno aplikacji Fiji z otwartymi przykładowymi danymi.

Analiza badań polega na pomiarze intensywności sygnału plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej i szarej oraz w obszarze zdrowej tkanki nerwowej (wykonane w miarę możliwości symetrycznie w stosunku do mierzonych zmian) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przykładowy obraz pokazujący sposób pomiaru został przedstawiony na rys. 5.3. Pomiary przeprowadzono analogicznie dla wszystkich sekwencji: FLAIR, DIR, DWI/ADC.

Zmierzono takie parametry jak: powierzchnia zmiany (area), średnia intensywność sygnału (mean), wartość maksymalną i minimalną sygnału w obszarze ROI (max/min), gęstość integralną (integrated density). Otrzymane wyniki zostały wyeksportowane do formatu .xls oraz przeanalizowane. Podział wyników uwzględnia rodzaj sekwencji MRI oraz lokalizację zmian w mózgowiu. Przedstawione w dalszej części pracy dane w tabelach to wartości uśrednione.

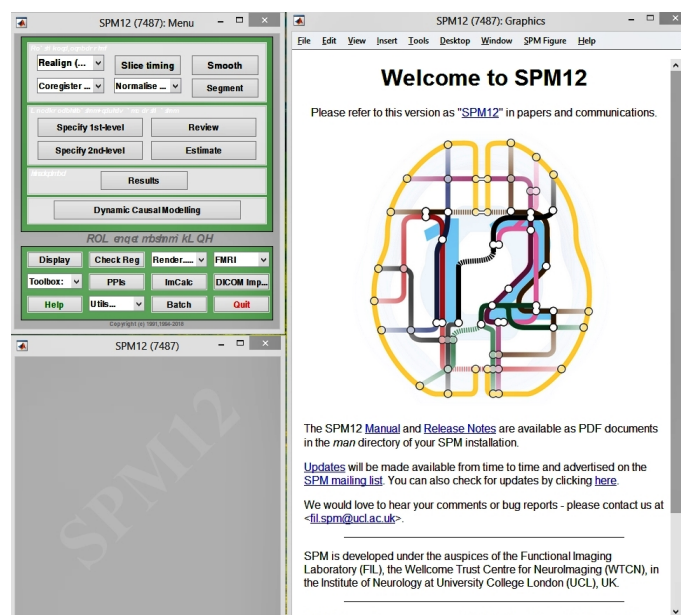


Rysunek 5.3: Zmiana demielinizacyjna istoty białej (a) oraz symetrycznie mierzony obszar referencyjny (b) w sekwencji FLAIR

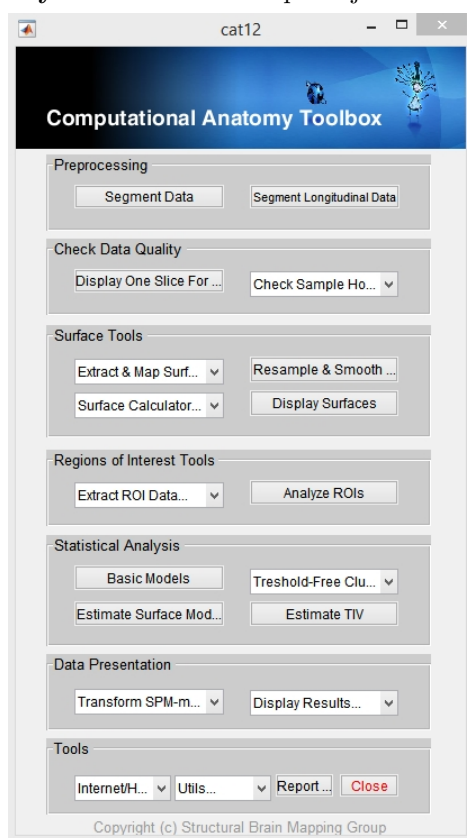
5.1.2 Analizy numeryczne - wolumetria i morfometria

W pracy do analizy danych MRI wykorzystano oprogramowanie open-source - **SPM12** (rys. 5.4) (*Wellcome Department of Cognitive Neurology*) w środowisku MATLAB (*MathWorks, Inc.*). Jest to kompleksowe narzędzie pozwalające na przeprowadzenie wszystkich etapów analizy danych (przygotowania surowych danych tzw. raw data, modelowanie statystyczne, wizualizacja otrzymanych wyników). Dodatkowo można rozszerzać jego możliwości dzięki narzędziom (programy, szablony) stworzonym przez innych użytkowników tzw. toolboxes.

CAT12 (*C. Gaser, Structural Brain Mapping group, Jena University Hospital, Jena, Germany*) (rys. 5.5) to dodatkowe rozszerzenie do SPM12 umożliwiające przeprowadzanie analiz w zakresie anatomii obliczeniowej w ramach metod morfometrycznych opartych na: woksela (VBM), powierzchni (SBM, *surface-based morphometry*) czy deformacji (DBM, *deformation-based morphometry*).



Rysunek 5.4: Okna aplikacji SPM12.

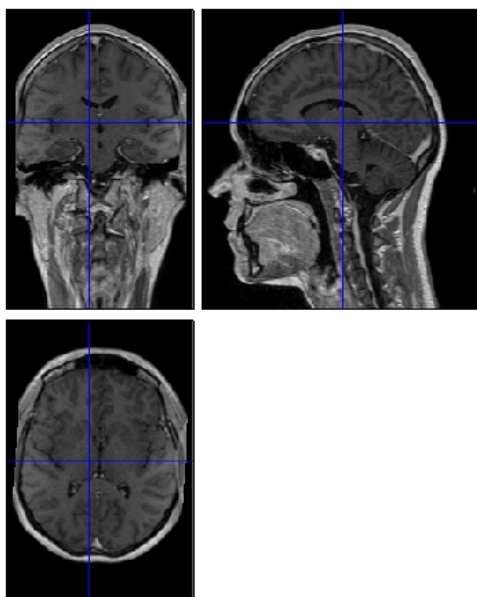


Rysunek 5.5: Okno aplikacji CAT12.

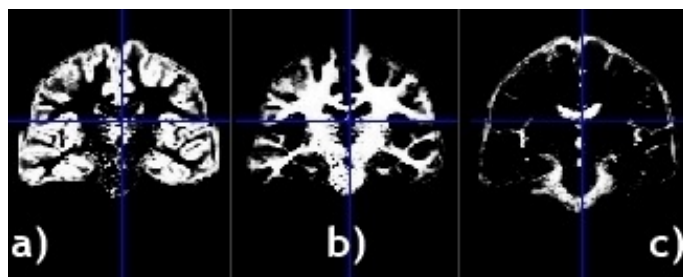
Przygotowanie danych do analizy VBM w SPM

Przygotowanie oraz analizę danych do VBM wykonano w **SPM12** w środowisku MATLAB. Poszczególne kroki analizy dla przykładowego pacjenta zostały przedstawione poniżej i powtórzone dla całej grupy badawczej.

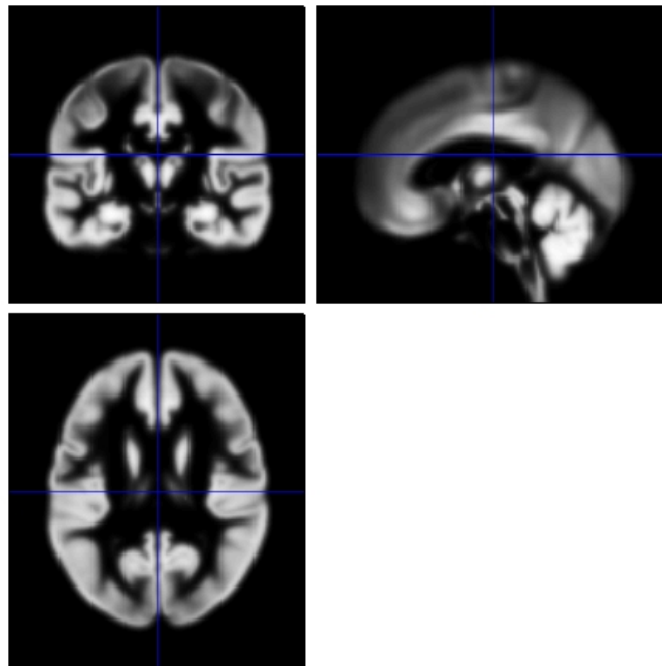
Pierwszym krokiem było wykonanie segmentacji obrazu MRI T_1 (rys. 5.6) mózgowia na istotę szarą, białą oraz płyn mózgowo-rdzeniowy (rys. 5.7) wykorzystując mapy prawdopodobieństwa tkankowego (TPM) (rys. 5.8).



Rysunek 5.6: Przykładowy surowy obraz T_1 mózgowia pacjenta z SM.

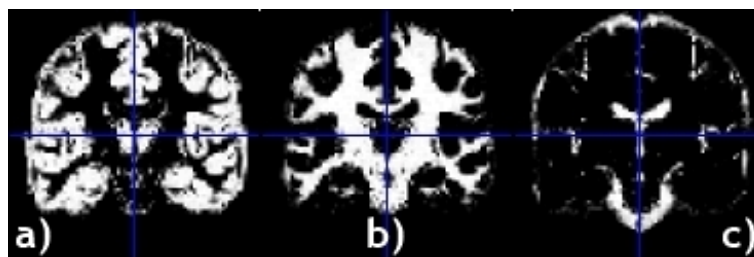


Rysunek 5.7: Wysegmentowany na poszczególne 'klasy' tkankowe obraz T_1 mózgowia w płaszczyźnie czołowej: istota szara (a), istota biała (b) oraz płyn mózgowo-rdzeniowy (c).



Rysunek 5.8: Mapa prawdopodobieństwa tkankowego (TPM).

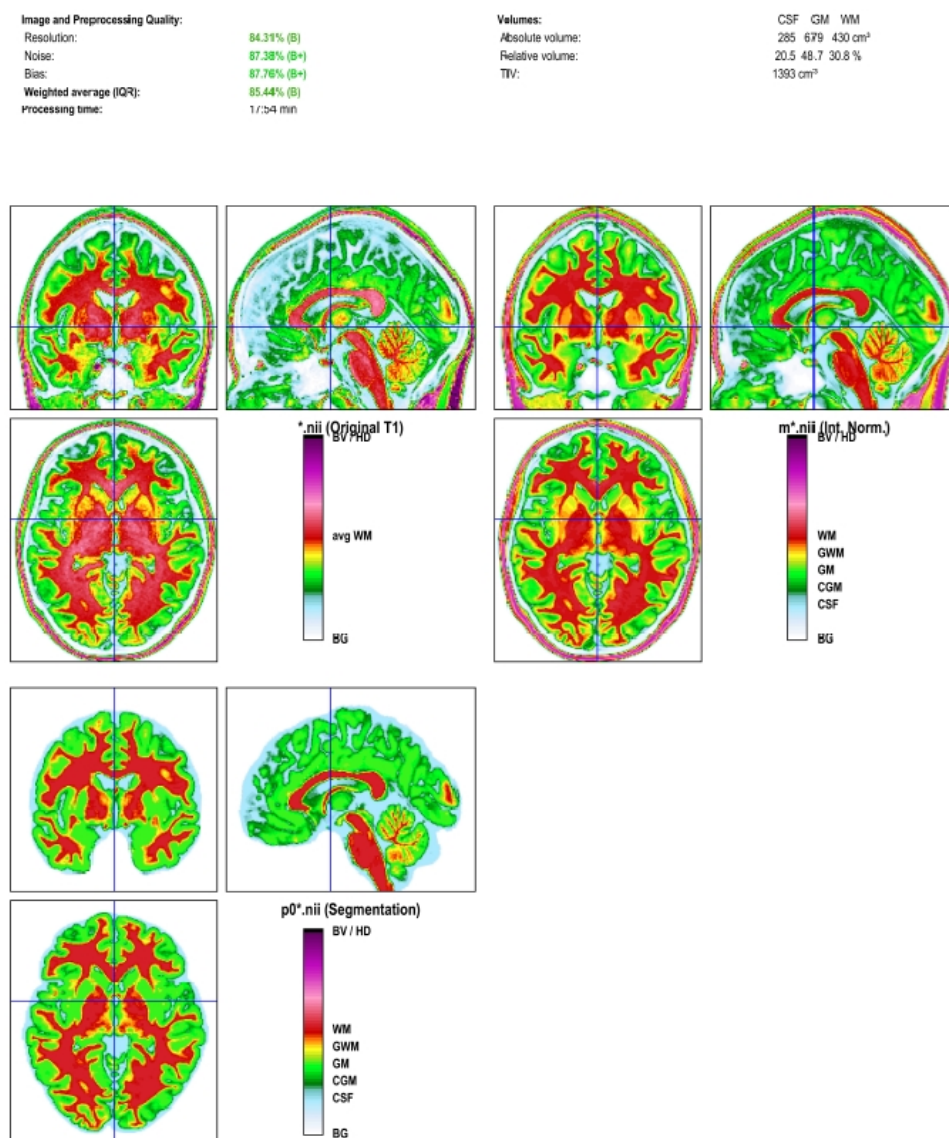
Następnie, otrzymane objętości GM znormalizowano do standardowej przestrzeni MNI (Montreal Neurological Institute) przy użyciu narzędzi DARTEL. Do analizy stworzono szablon mózgu grupy specyficzny dla badania. Poszczególne objętości były modulowane przez całkowitą objętość mózgu i wygładzane przy użyciu filtra Gaussa (FWHM 8 mm) (rys. 5.9).



Rysunek 5.9: 'Klasy' tkankowe obraz T_1 mózgowia w płaszczyźnie czołowej: istota szara (a), istota biała (b) oraz płyn mózgowo-rdzeniowy (c).

Przygotowanie danych w CAT12

W przypadku podstawowej analizy w oprogramowaniu **CAT12** użytkownik po wybraniu opcji *Segment* w jednym miejscu planuje wszystkie kroki analizy, które trzeba wykonać. Po wczytaniu surowych obrazów T_1 jako wynik otrzymujemy analogiczny zbiór danych jak po manualnym przygotowaniu w **SPM12** oraz raport z analizy (rys. 5.10).



Rysunek 5.10: Przykładowy raport z analizy przy użyciu CAT12.

Analizy wolumetryczne pozwalają na ilościową ocenę utraty tkanki nerwowej i wyraża się ją przy pomocy współczynnika frakcji mięszu mózgu (BPF). Obliczany jest on jako stosunek sumy objętości istoty szarej i białej (BPV) do całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej (TIV) [41]. Wartości GM, WM, CSF oraz TIV zostały oszacowane w SPM12 przy użyciu skryptu [42]. Natomiast do oszacowania GM, WM, CSF oraz TIV w CAT12 użyto zaimplementowanej funkcji (*Estimate TIV*).

5.1.3 Automatyczna segmentacja zmian demielinizacyjnych - LST

LST to narzędzie to automatycznej segmentacji zmian demielinizacyjnych, które zlicza plaki oraz oblicza ich objętość. Demielinizacyjne hyperintensywne zmiany w T2 zostały wysegmentowane przy użyciu algorytmu wzrostu zmian (LGA) [43] zaimplementowanego w zestawie narzędzi LST w wersji 2.0.11 dla pakietu SPM 12 w MATLAB. W pierwszym kroku algorytm segmentuje obrazy T_1 ważone na trzy główne klasy tkanek (WM, GM i CSF). Następnie informacje te są łączone z intensywnością zskorejestrowanego obrazu sekwencji FLAIR w celu wyliczenia map zmian chorobowych (lesion belief maps). Wartość progowa κ dla algorytmu LGA została ustawiona na 0,1 [14].

5.2 Opracowanie statystyczne

Do przeanalizowania różnic w anatomii mózgu wykorzystano technikę morfometrii opartej na wokselach (VBM). Do sprawdzenia, które regiony mózgu miały proporcjonalnie mniej GM w zależności od wieku wykorzystano test regresji wielokrotnej. Test t dla dwóch grup zastosowano do sprawdzenia wpływu płci i znalezienia statystycznie istotnych różnic między regionami mózgu.

Ostatnim etapem było wykonanie w programie Statistica 13 testu t zależnego dla jednej próby w celu oszacowania wyników w zależności od wieku. Do sprawdzenia normalności rozkładów i jednorodności wariancji zastosowano test Shapiro-Wilka. Istotne wyniki uwzględniono dla różnic dla $p < 0,05$.

Rozdział 6

Rezultaty badań

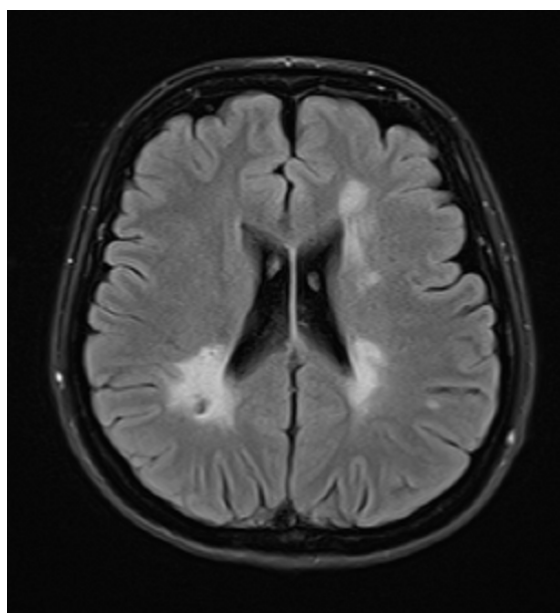
6.1 Wartość diagnostyczna sekwencji MRI w diagnostyce SM

6.1.1 Przykładowe obrazy radiologiczne i ich analiza

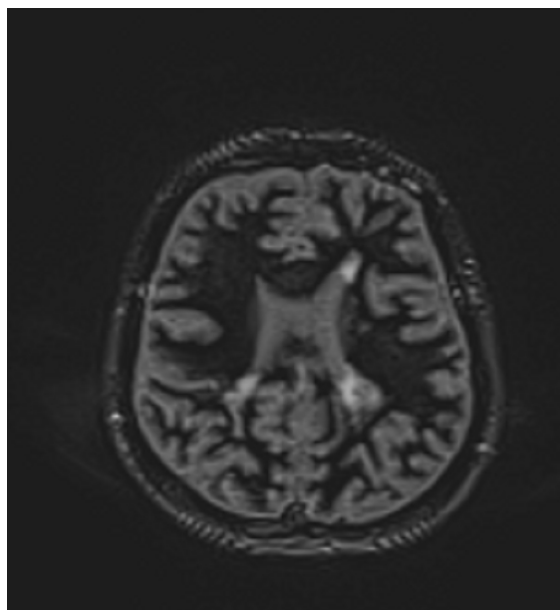
Zmiany w istocie białej

Obrazowanie MRI w diagnostyce stwardnienia rozsianego skupia się głównie na zmianach w istocie białej mózgu, ponieważ zmiany te są najbardziej rozpoznawalne dla tej jednostki chorobowej. Na obrazach MRI (rys. 6.1-6.4) przedstawiono przykładowe obrazy zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej w różnych sekwencjach rezonansu magnetycznego tj. FLAIR, DIR, DWI/ADC.

Na obrazie w sekwencji FLAIR (rys. 6.1) w rzucie wieńca promienistego jak również w sąsiedztwie rogów czołowych i potylicznych obu komór bocznych z przewagą po stronie lewej widoczne są hyperintensywne obszary. Warto zauważyć, że na obrazach DIR (rys.6.2) zmiany te wykazują nadal wysoki sygnał w porównaniu do wytłumionego sygnału z istoty białej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego. Sekwencja DIR w obrazowaniu zmian w istocie białej ma duże znaczenie w przypadku uszkodzeń mieszanych (GM-WM), czułość wynosi 83% [44].

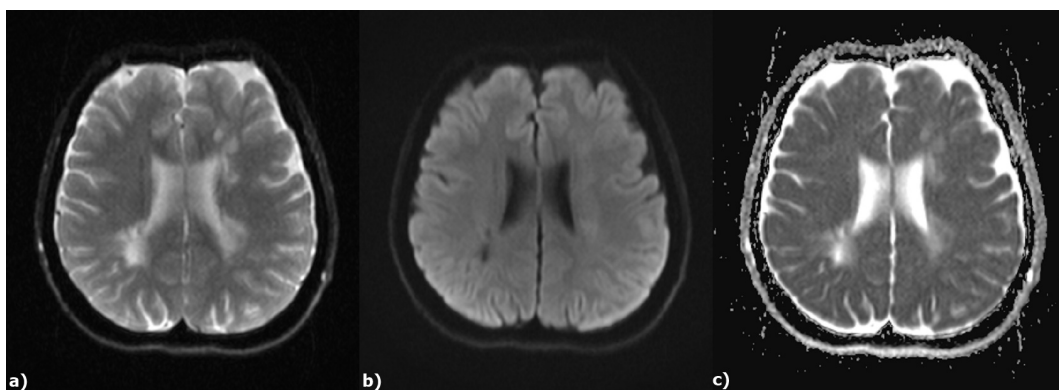


Rysunek 6.1: Zmiany demielinizacyjne w obszarze istoty białej na obrazie FLAIR.

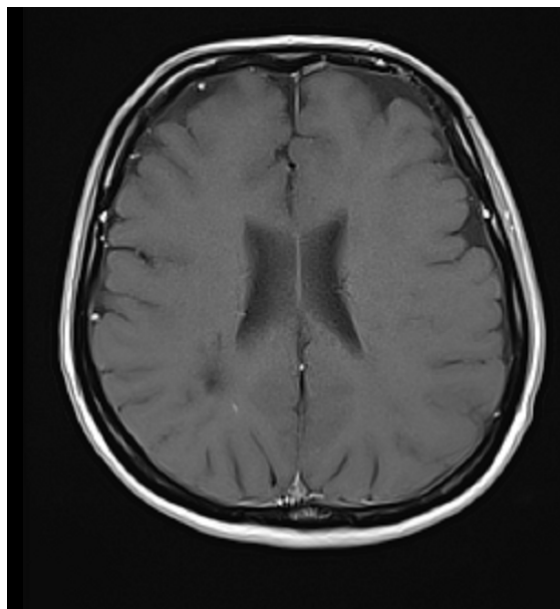


Rysunek 6.2: Zmiany demielinizacyjne w obszarze istoty białej na obrazie DIR.

Z obrazów DWI/ADC (rys.6.3) wynika, że zmiany te nie ograniczają dyfuzji. Po podaniu środka kontrastowego na bazie gadolinu nie wzmacniają się (6.4), co oznacza że nie są aktywne.



Rysunek 6.3: Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach DWI dla wartości $b=0$ (a), $b=1000$ (b) oraz mapie ADC (c).

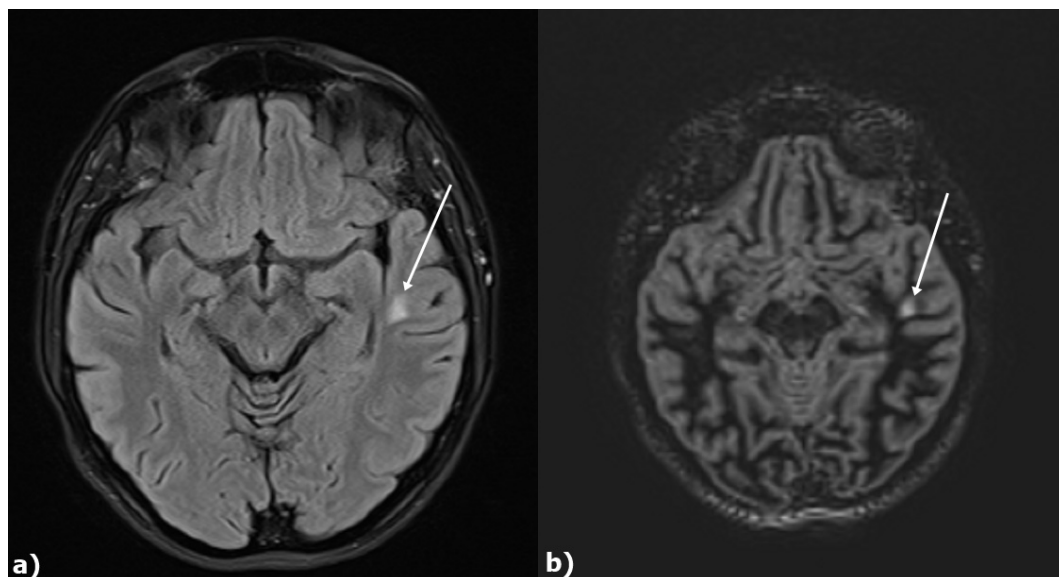


Rysunek 6.4: Zmiany demielinizacyjne w obszarze istoty białej na obrazie T_1 po podaniu środka kontrastowego.

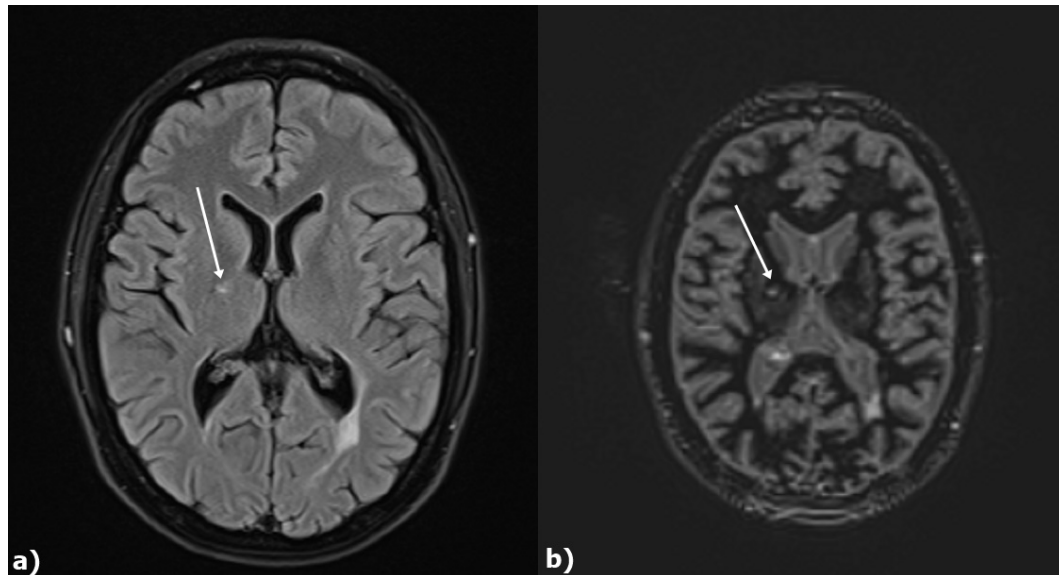
Zmiany w istocie szarej

Największe znaczenie w obrazowaniu drobnych nieprawidłowości w tym zmian demielinizacyjnych w istocie szarej mózgu w przebiegu stwardnienia rozsianego ma sekwencja DIR. Dzięki dodatkowemu impulsowi inwersji wytłumiającemu sygnał z istoty białej oprócz z płynu mózgowo-rdzeniowego, jak to ma miejsce w sekwen-

cji FLAIR, pozwala uzyskać wyższy kontrast między istotą szarą i białą. Poniżej przedstawiono przykładowe obrazy zmian demielinizacyjnych w obrębie kory (rys. 6.5) oraz jąder podstawy (rys. 6.6) w dwóch sekwencjach DIR oraz FLAIR.



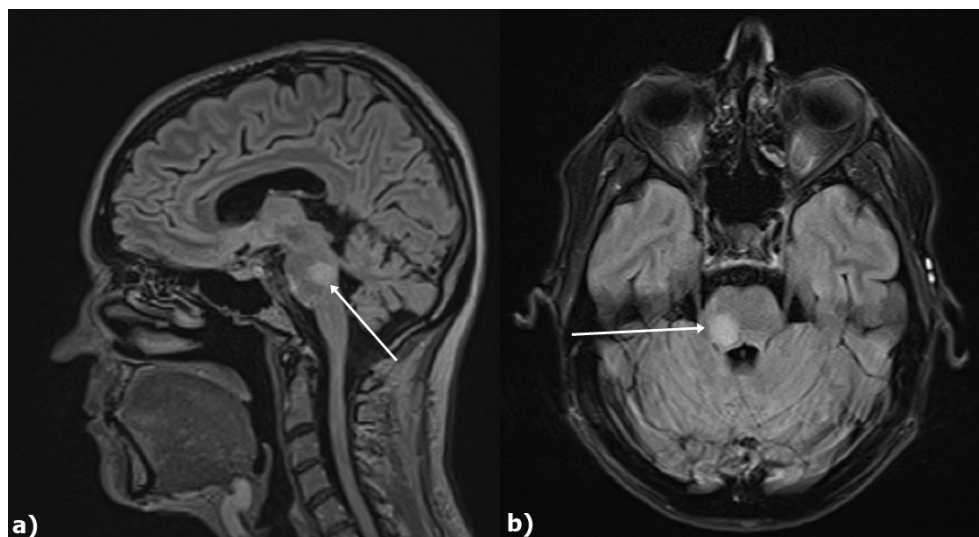
Rysunek 6.5: Zmiana demielinizacyjna w korze lewego płata skroniowego na obrazach FLAIR (a) oraz DIR (b).



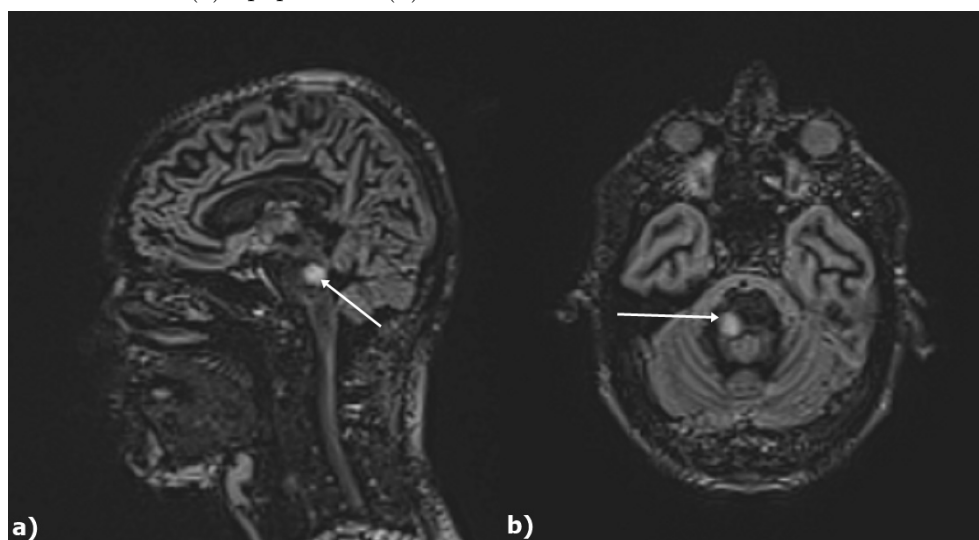
Rysunek 6.6: Zmiana demielinizacyjna w jądrze podstawy po stronie prawej na obrazach FLAIR (a) oraz DIR (b).

Zmiany w obrębie mostu

Na obrazach MRI (rys.6.7 - 6.10) przedstawiono przykładową zmianę w obrębie tylnej części mostu oraz częściowo w rdzeniu przedłużonym w przebiegu stwardnienia rozsianego.

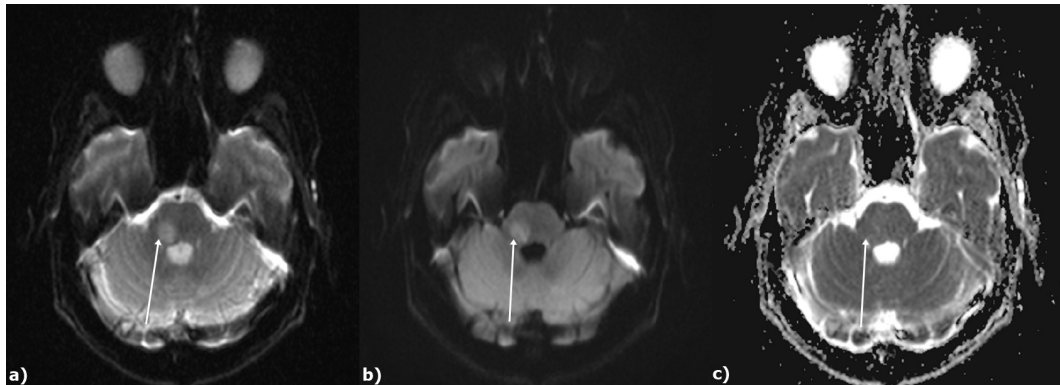


Rysunek 6.7: Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach FLAIR - płaszczyna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).

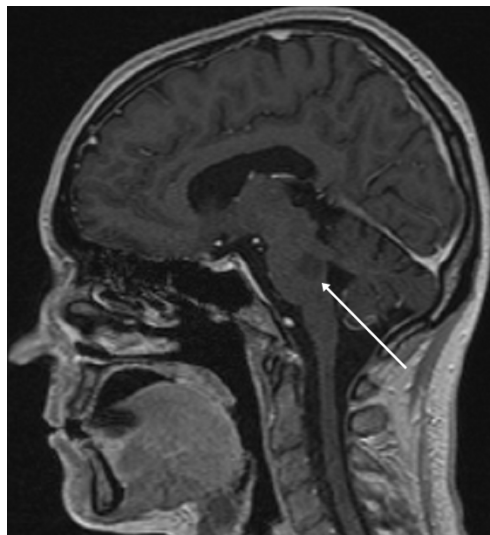


Rysunek 6.8: Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach DIR - płaszczyna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).

Na obrazach FLAIR (rys.6.7) zmiana demielinizacyjna ma podwyższony sygnał i wyróżnia się na tle pozostałych struktur. Natomiast na obrazach DIR (rys.6.8) efekt ten jest jeszcze silniejszy ze względu na zwiększony kontrast między wytłumionym sygnałem z istoty białej i płynu mózgowo-rdzeniowego, a obszarem demielinizacji. Z obrazów DWI/ADC (rys.6.9) wynika, że zmiana ta nie ogranicza dyfuzji, a po podaniu środka kontrastowego (rys.6.10) nie wzmacnia się (zmiana nie jest aktywna).



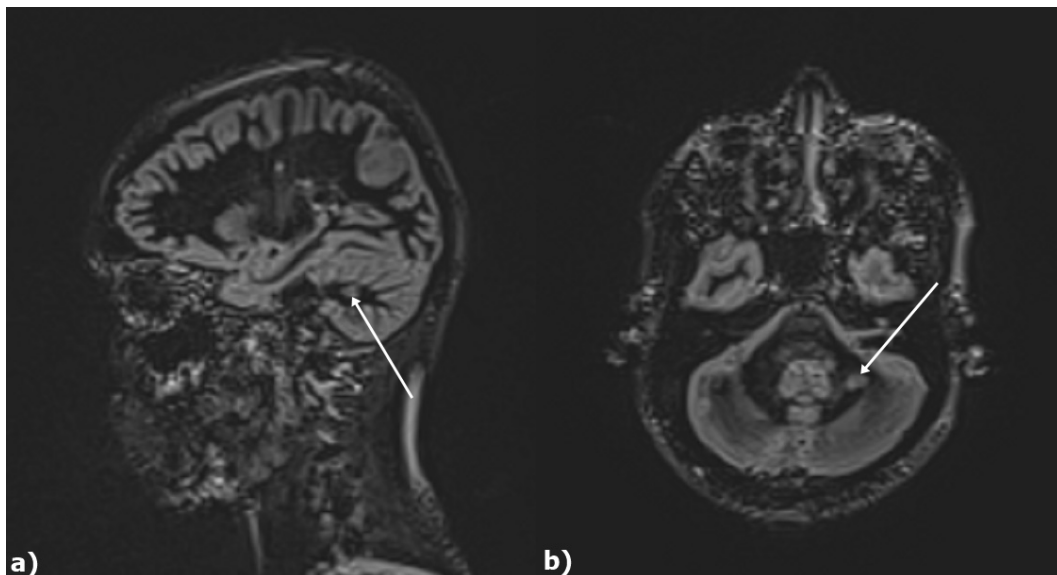
Rysunek 6.9: Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach DWI dla wartości $b=0$ (a), $b=1000$ (b) oraz mapie ADC (c).



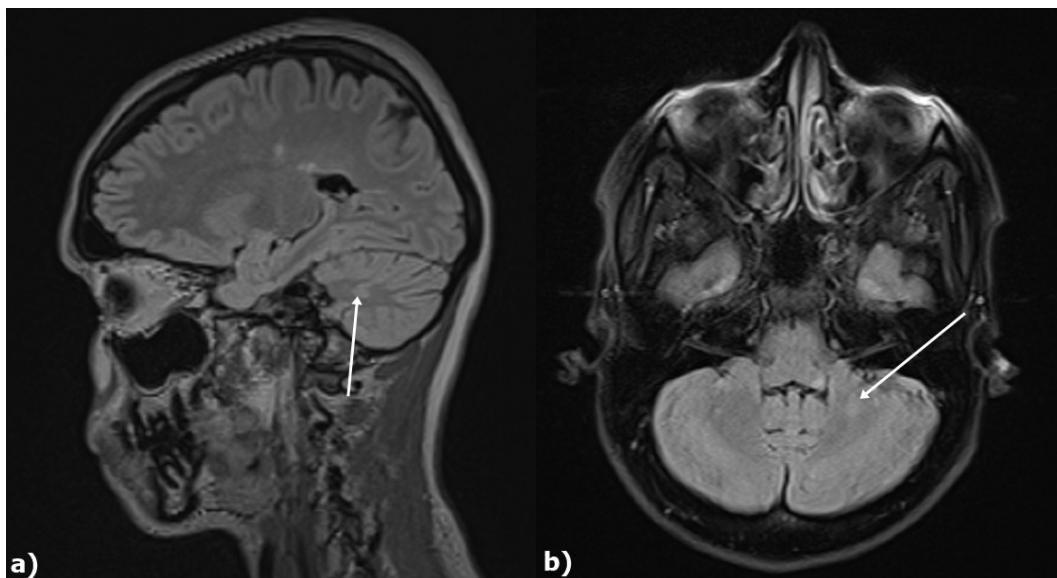
Rysunek 6.10: Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach T_1 w płaszczyźnie poprzecznej po podaniu środka kontrastowego.

Zmiany w obrębie mózdzku

Poniżej na obrazach MRI (rys.6.11 - 6.14) przedstawiono przykładową zmianę w obrębie mózdzku w przebiegu stwardnienia rozsianego.

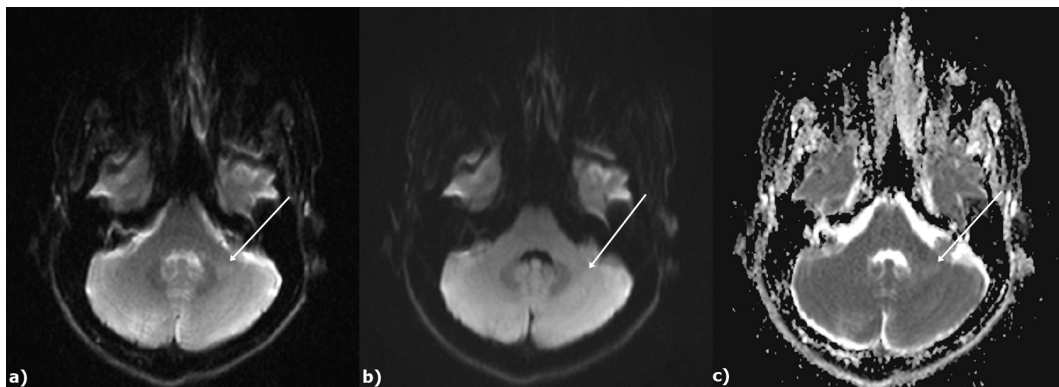


Rysunek 6.11: Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach DIR - płaszczyzna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).

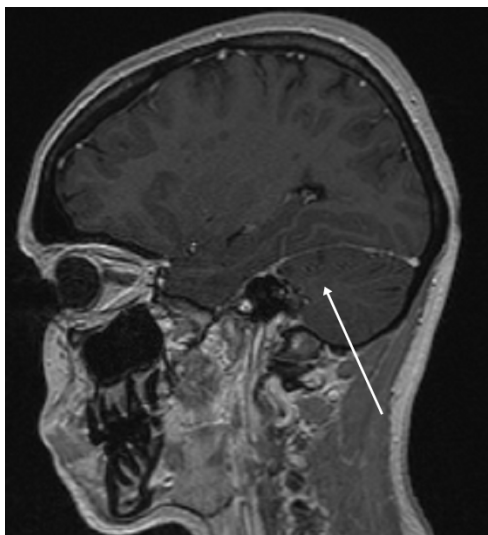


Rysunek 6.12: Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach FLAIR - płaszczyzna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).

Na obrazach FLAIR zmiana demielinizacyjna ma podwyższony sygnał w stosunku do otaczającej jej zdrowej tkanki nerwowej. Najlepiej jest ona widoczna w płaszczyźnie strzałkowej (rys. 6.12a) ponieważ na płaszczyźnie poprzecznej (rys. 6.12b) częściowo nakłada się na nią artefakt z przepływu. Na obrazach DIR (rys.6.11) zmiana jest silnie uwidoczniona dzięki wytłumieniu sygnału z WM i CSF, a artefakt widoczny na rys. 6.12b nie pojawia się. Zmiana ta nie ogranicza dyfuzji (rys.6.13) oraz nie wzmacnia się po podaniu środka kontrastowego - zmiana nie jest aktywna (rys. 6.14).



Rysunek 6.13: Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach DWI dla wartości $b=0$ (a), $b=1000$ (b) oraz mapie ADC (c).

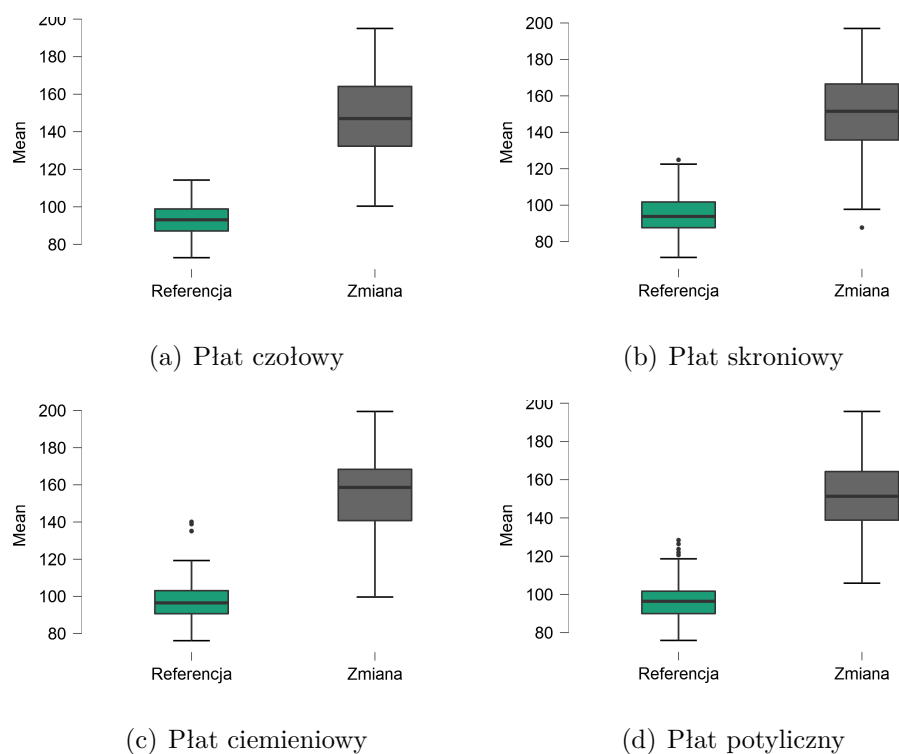


Rysunek 6.14: Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach T_1 w płaszczyźnie poprzecznej po podaniu środka kontrastowego.

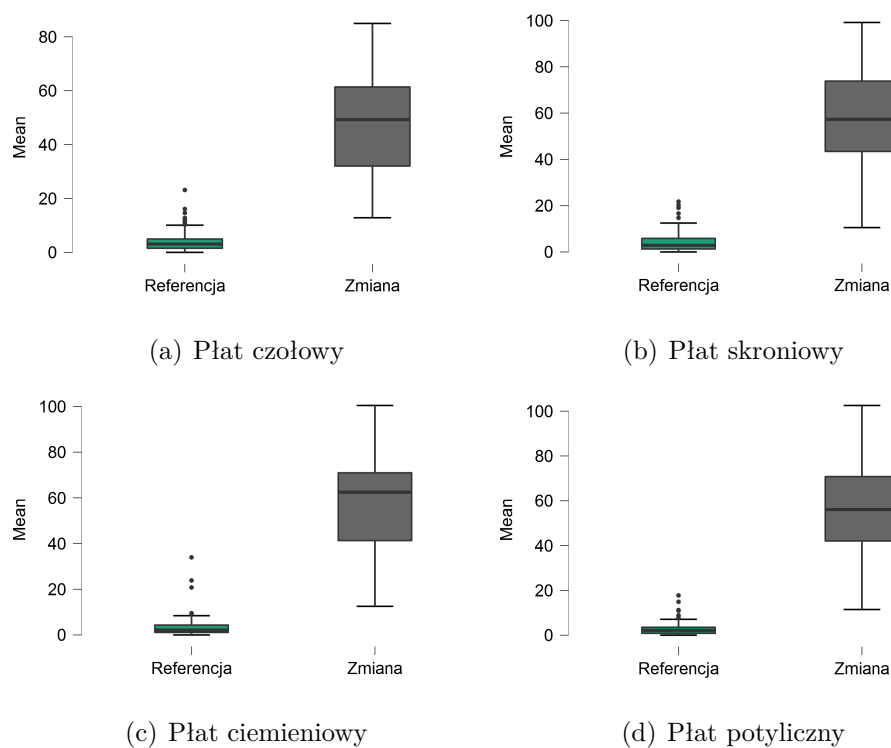
6.1.2 Analiza ilościowa

Istota biała

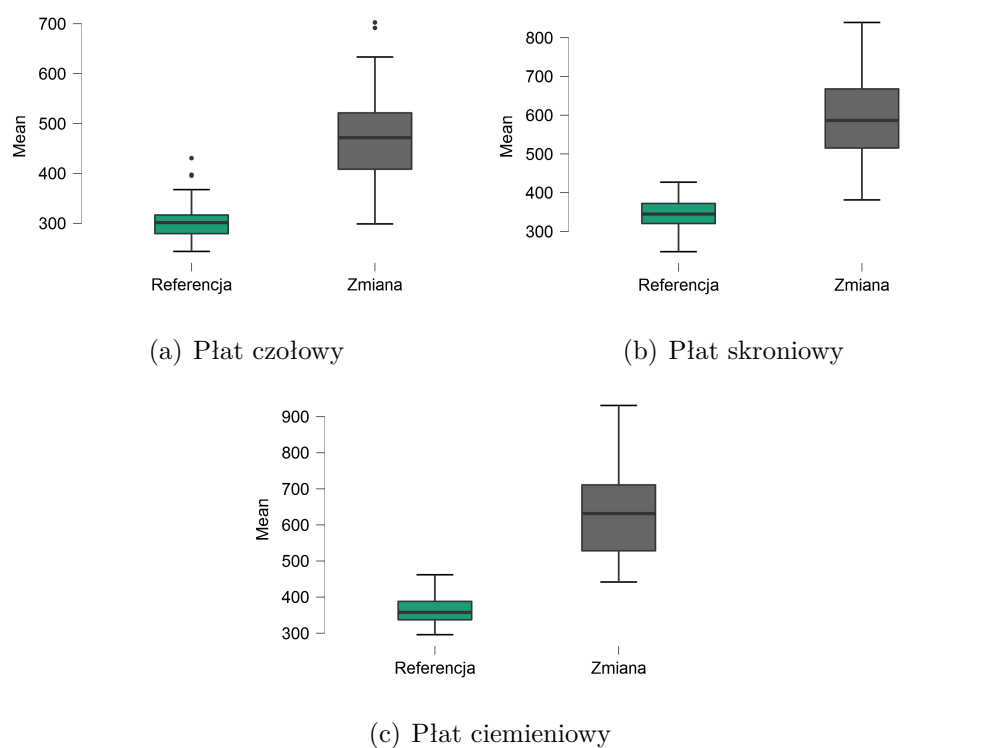
Analizę ilościową otrzymanych wyników intensywności sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla wszystkich badanych pacjentów z SM przedstawiono poniżej na wykresach (rys.6.15 - 6.18).



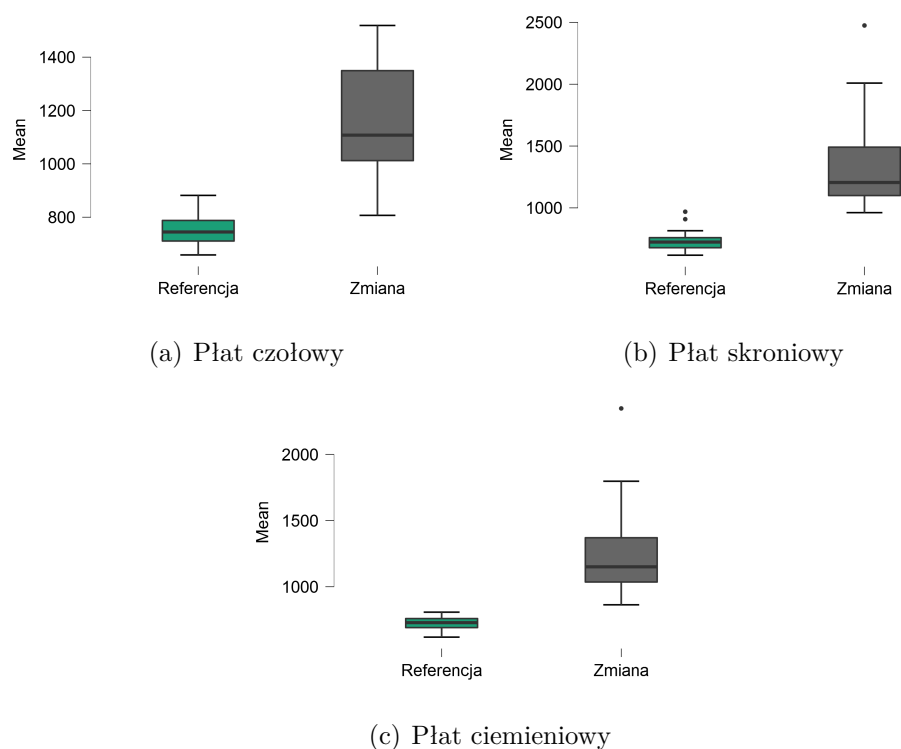
Rysunek 6.15: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla sekwencji FLAIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.



Rysunek 6.16: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla sekwencji DIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.



Rysunek 6.17: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla sekwencji DWI u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.



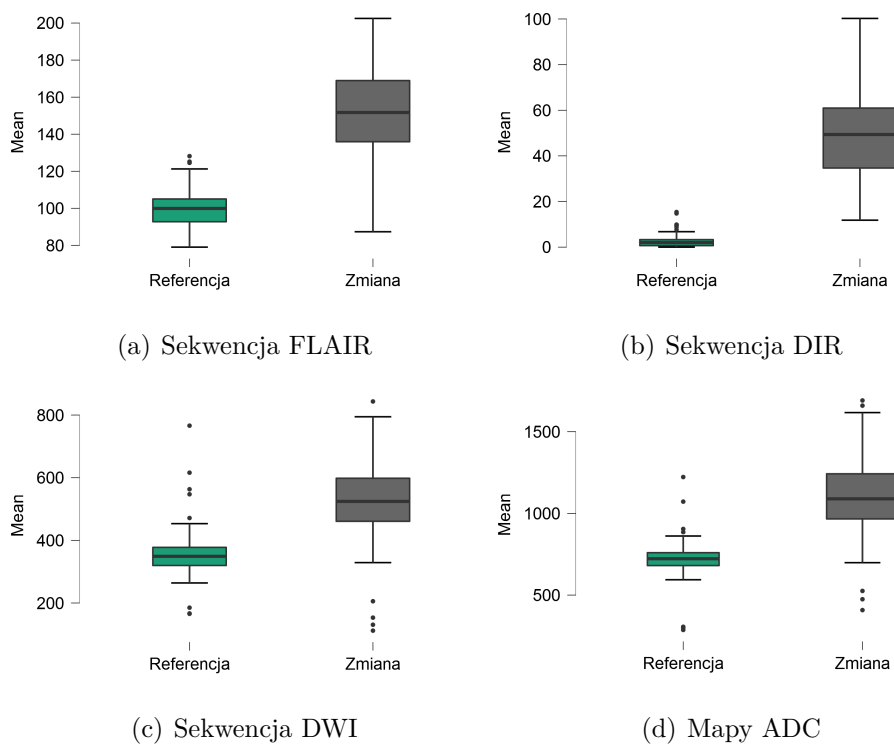
Rysunek 6.18: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla map ADC u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

W powyższych wykresów ramka-wąsy (rys. 6.15 - 6.18) wynika, że zmiany demielinizacyjne w obszarze istoty białej we wszystkich płatach w sekwencji FLAIR (rys. 6.15) oraz DIR (rys. 6.16) wykazują dużo wyższą intensywność sygnału w porównaniu do zdrowego obszaru referencyjnego. Podobną tendencję obserwuje się dla sekwencji dyfuzji oraz wyliczonych map ADC. Różnice w intensywności sygnału, które pojawiają się zależą od miejsca występowania choroby.

Obszar wieńca promienistego

Zmiany w obszarze wieńca promienistego zostały przedstawione jako osobna analiza. Wieniec promienisty (*łac. corona radiata*) jest to warstwa istoty białej biegnącej w dół jako torebka wewnętrzna, która oddziela jądro ogoniaste i wzgórze od jądra soczewkowatego. Przez torebkę wewnętrzną przechodzi większość połączeń wstępujących i zstępujących np. włókna: korowo-mostowe, korowo-opuszkowe czy korowo-rdzeniowe.

Analizę ilościową otrzymanych wyników intensywności sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze wieńca promienistego dla wszystkich badanych pacjentów z SM przedstawiono poniżej na wykresach (rys. 6.19).



Rysunek 6.19: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze wieńca promienistego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

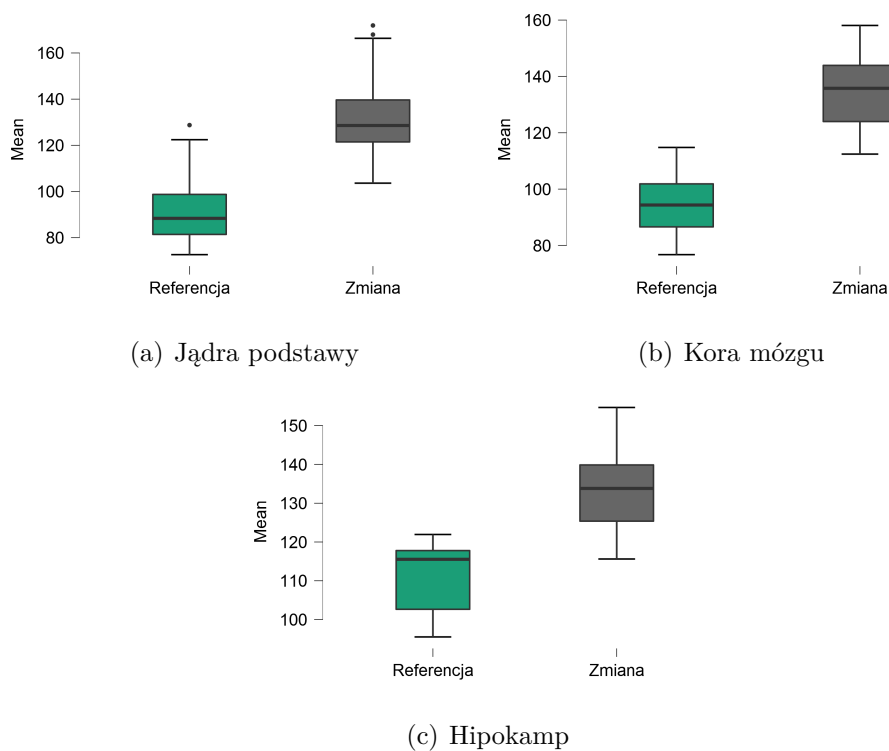
W powyższych wykresów ramka-wąsy (rys. 6.19) wynika, że zmiany demielinizacyjne w obszarze wieńca promienistego we wszystkich sekwencjach MRI wykazują dużo wyższą intensywność sygnału w porównaniu do zdrowego obszaru referencyj-

nego. Dla sekwencji dyfuzji oraz map ADC zaobserwowano wartości odstające od minimalnych i maksymalnych. Wynikać to może z faktu, iż w stwardnieniu rozsianym zmiany demielinizacyjne mogą wykazywać zarówno wysokie jak i niskie wartości ADC (zwiększona lub zmniejszona dyfuzja).

Istota szara

Analizę ilościową otrzymanych wyników intensywności sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty szarej dla wszystkich badanych pacjentów z SM przedstawiono poniżej na wykresach (rys. 6.20 i 6.21).

FLAIR

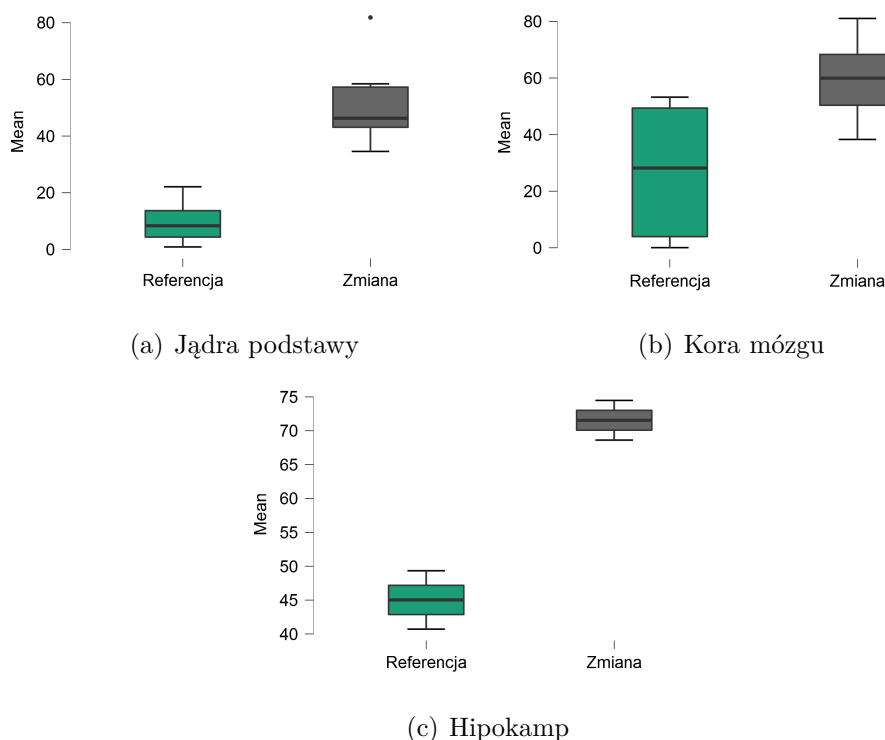


Rysunek 6.20: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty szarej dla sekwencji FLAIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Otrzymane średnie wartości intensywności sygnału oraz integralnej gęstości są

wyższe dla tkanek zmienionych chorobowo w porównaniu do symetrycznie niezmiennego chorobowo obszaru referencyjnego. W przypadku sekwencji FLAIR różnice te wynoszą od 19,6% (hipokamp) do 42,6% (jądra podstawy).

DIR

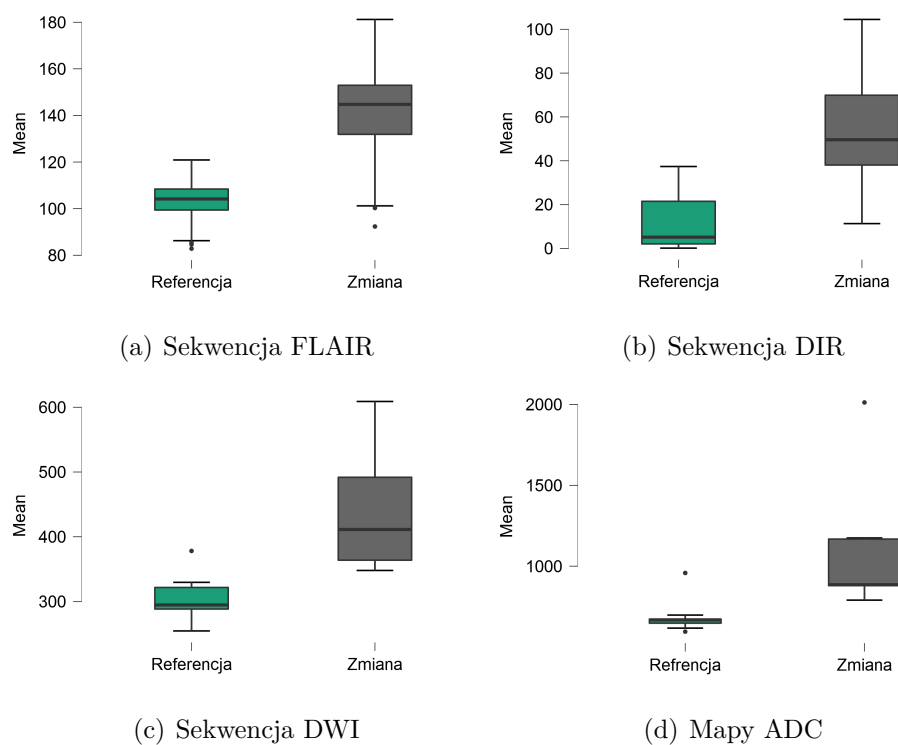


Rysunek 6.21: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty szarej dla sekwencji DIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

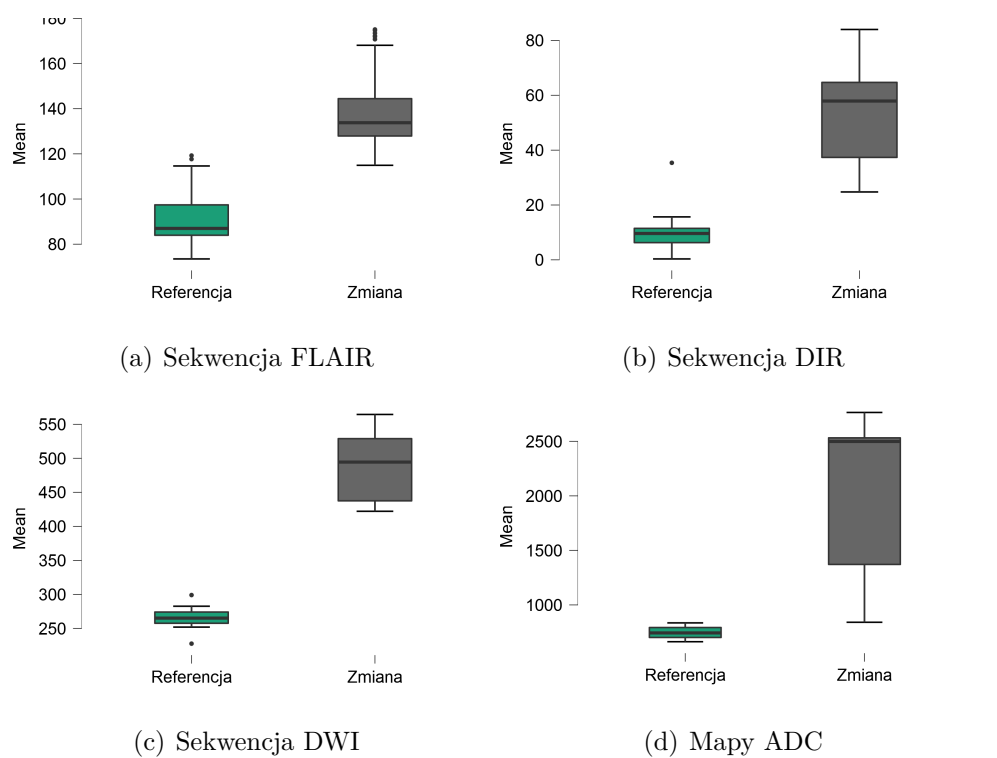
Z powyższych wykresów ramka-wąsy wynika, że dla sekwencji DIR (rys. 6.21) różnica w intensywności sygnału dla zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty szarej jest dużo wyższa niż dla sekwencji FLAIR (rys. 6.20) w stosunku do zdrowego obszaru referencyjnego. Niższy kontrast w przypadku plak demielinizacyjnych w stosunku do zdrowej istoty szarej w sekwencji FLAIR związany jest z efektem częściowej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego na obrazach [45].

Zmiany w mózdzku i moście

Analizę ilościową otrzymanych wyników intensywności sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych zlokalizowanych podnamiotowo dla wszystkich badanych pacjentów z SM przedstawiono na wykresach ramka-wąsy (rys.6.22 i 6.23). Wynika z nich, że zmiany demielinizacyjne w obszarze mózdzku oraz mostu we wszystkich sekwencjach MRI wykazują wyższą intensywność sygnału w porównaniu do zdrowego obszaru referencyjnego.



Rysunek 6.22: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze mózdzku u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.



Rysunek 6.23: Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze mostu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

6.1.3 Analiza zbiorcza

Istota biała

W tabelach 6.1 - 6.8 przedstawiono wartości parametrów średniej intensywności sygnału i gęstości integralnej dla obszarów istoty białej. W tabeli 6.9 zestawiono stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego w istocie białej. W tabelach dane zostały zestawione dla wszystkich analizowanych sekwencji tj. FLAIR, DIR, DWI/ADC.

Z otrzymanych danych (tab. 6.9) wynika, że dla sekwencji FLAIR stosunek sygnału pomiędzy obszarami zmian demielinizacyjnych a obszarami referencji wynosi ok. 1,52-1,59. Ponadto poszczególne średnie wartości (Mean i IntDen) różnią się pomiędzy różnymi obszarami WM (płaty: czołowy, skroniowy, ciemieniowy, potyliczny oraz wieniec promienisty). Różnice te wynoszą ok. 6% dla tkanki zdrowej (tab. 6.1) oraz ok. 4% w przypadku zmian demielinizacyjnych (tab. 6.2).

W sekwencji DIR średnia intensywność sygnału ze zmian demielinizacyjnych jest znacząco wyższa niż w sekwencji FLAIR. Stosunki sygnału zmiana/referencja (tab. 6.9) zawierają się w zakresie od 12,2 (dla płata czołowego) do 20,8 w przypadku wienca promienistego.

W sekwencji DWI stosunek sygnału zmiana/referencja wynosi ok. 1,43-1,75 (tab. 6.9). Poszczególne średnie wartości (Mean i IntDen) różnią się pomiędzy różnymi obszarami WM (płaty: czołowy, skroniowy, ciemieniowy, potyliczny oraz wieniec promienisty). Dla tkanki zdrowej różnice te wynoszą ok. 15% dla średniej intensywności sygnału i ok. 44% dla gęstości integralnej (tab. 6.5). Z kolei dla zmian demielinizacyjnych różnice wynoszą ok. 32% dla średniej intensywności sygnału oraz ok. 57% dla gęstości integralnej (tab. 6.6).

Dla map ADC stosunek sygnału zmiana/referencja wynosi ok. 1,48-1,82 (tabela 6.9). Poszczególne średnie wartości (Mean i IntDen) różnią się pomiędzy różnymi obszarami WM (płaty: czołowy, skroniowy, ciemieniowy, potyliczny oraz wieniec promienisty). Dla tkanki zdrowej różnice te wynoszą ok. 4% dla średniej intensywności sygnału i ok. 17% dla gęstości integralnej (tab. 6.7). Z kolei dla zmian demielinizacyjnych różnice wynoszą ok. 20% dla średniej intensywności sygnału oraz ok. 26% dla gęstości integralnej (tab. 6.8).

Tabela 6.1: Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej dla sekwencji FLAIR.

	Mean					IntDen		
	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny
Mean	97.30	93.35	96.28	94.73	99.39	458.7	446.6	443.1
Std. Error of Mean	0.88	0.40	0.39	0.68	0.31	5.82	3.14	2.99
Minimum	76.14	72.91	75.96	71.32	79.05	344.50	300.30	314.90
Maximum	140.10	114.30	128.40	124.90	128.20	701.50	636.40	642.90

Tabela 6.2: Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej dla sekwencji FLAIR

	Mean					IntDen		
	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny
Mean	154.50	148.00	152.00	150.60	151.90	725.10	706.30	698.10
Std. Error of Mean	1.72	1.07	0.76	1.30	0.81	8.67	5.95	4.63
Minimum	99.64	100.40	105.90	87.69	87.35	462.90	437.60	447.40
Maximum	199.50	195.00	195.70	197.00	202.50	996.70	951.30	979.70

Tabela 6.3: Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej dla sekwencji DIR.

	Mean					IntDen				
	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny	Skroniowy	Wieniec promienisty
Mean	3.88	3.90	2.63	4.41	2.34	22.55	22.75	15.09	25.58	13.65
Std. Error of Mean	0.71	0.31	0.19	0.49	0.13	4.17	1.80	1.11	2.88	0.75
Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	33.95	23.14	17.76	21.76	15.38	198.50	135.30	103.90	127.30	89.94

Tabela 6.4: Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej dla sekwencji DIR

	Mean					IntDen				
	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemniowy	Czołowy	Potyliczny	Skroniowy	Wieniec promienisty
Mean	58.35	47.59	56.29	57.68	48.81	339.70	277.40	323.70	334.30	284.20
Std. Error of Mean	2.68	1.54	1.42	2.21	1.09	15.75	9.00	8.06	13.10	6.35
Minimum	12.52	12.86	11.48	10.52	11.81	73.24	75.19	67.11	58.48	69.06
Maximum	100.40	84.95	102.50	99.14	100.20	587.30	496.80	569.70	579.80	586.20

Tabela 6.5: Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej dla sekwencji DWI.

	Mean				IntDen			
	Ciemieniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemieniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty
Mean	362.00	305.00	342.80	353.60	2086.00	1447.00	1678.00	2072.00
Std. Error of Mean	8.43	5.70	6.64	7.63	303.30	109.50	164.90	187.00
Minimum	295.80	243.60	247.70	165.50	1253.00	1032.00	1050.00	701.20
Maximum	461.90	430.70	427.00	766.00	5773.00	5015.00	6607.00	12370.00

Tabela 6.6: Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej dla sekwencji DWI.

	Mean				IntDen			
	Ciemieniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemieniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty
Mean	633.90	478.00	597.50	526.10	3586.00	2279.00	2849.00	2956.00
Std. Error of Mean	26.46	13.14	19.01	12.69	503.70	186.50	224.90	215.90
Minimum	441.80	298.80	381.30	111.70	1872.00	1266.00	1616.00	473.40
Maximum	931.10	702.70	839.20	843.30	11680	8226.00	9318.00	12370.00

Tabela 6.7: Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej na mapach ADC.

	Mean				IntDen			
	Ciemniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty
Mean	722.30	751.70	728.30	722.80	4142.00	3556.00	3604.00	4177.00
Std. Error of Mean	10.19	8.24	10.69	11.31	599.60	259.90	390.70	329.10
Minimum	618.90	658.50	617.50	286.70	2623.00	2790.00	2617.00	1215.00
Maximum	807.80	881.70	969.00	1222.00	11910.00	12490.00	15640.00	19730.00

Tabela 6.8: Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej na mapach ADC.

	Mean				IntDen			
	Ciemniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty	Ciemniowy	Czołowy	Skroniowy	Wieniec promienisty
Mean	1227.00	1160.00	1325.00	1100.00	6922.00	5506.00	6497.00	6167.00
Std. Error of Mean	69.03	27.95	49.38	22.41	991.20	431.20	729.10	439.40
Minimum	863.30	806.90	961.50	408.00	3659.00	3419.00	4075.00	1729.00
Maximum	2348.00	1519.00	2475.00	1691.00	22660.00	20060.00	32430.00	27300.00

Tabela 6.9: Stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego dla istoty białej, we wszystkich sekwencjach.

	Sekwencja	Lokalizacja	Mean	IntDen
Mean	ADC	Ciemieniowy	1.70	1.67
		Czołowy	1.54	1.55
		Potyliczny	–	–
		Skroniowy	1.82	1.80
		Wieniec promienisty	1.52	1.48
	DIR	Ciemieniowy	15.10	15.10
		Czołowy	12.20	12.20
		Potyliczny	21.40	21.40
		Skroniowy	13.10	13.10
		Wieniec promienisty	20.80	20.80
	DWI	Ciemieniowy	1.75	1.72
		Czołowy	1.57	1.57
		Potyliczny	–	–
		Skroniowy	1.74	1.70
		Wieniec promienisty	1.49	1.43
	FLAIR	Ciemieniowy	1.59	1.58
		Czołowy	1.59	1.58
		Potyliczny	1.58	1.58
		Skroniowy	1.59	1.59
		Wieniec promienisty	1.53	1.52

Istota szara

W tabelach 6.10 oraz 6.11 przedstawiono wartości parametrów średniej intensywności sygnału i gęstości integralnej dla obszarów istoty szarej. W tabeli 6.12 zestawiono stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego w istocie szarej. W tabelach dane zostały zestawione dla wszystkich analizowanych sekwencji tj. FLAIR i DIR.

Z otrzymanych danych (tab. 6.12) wynika, że dla istoty szarej w sekwencji FLAIR różnica w sygnale pomiędzy obszarami zmian demielinizacyjnych a obszarami referencji jest niewielka. Stosunek ten wynosi od ok. 1,2 (hipokamp) do 1,43 (jądra podstawy). W przypadku sekwencji DIR stosunek sygnału zmiana/referencja wynosi od ok. 1,59 (hipokamp) do 5,3 (jądra podstawy). Jest to odpowiednio o ok. 32,5% i 270% więcej sygnału (tab. 6.10 oraz 6.11).

Tabela 6.10: Wartości parametrów obrazu w obszarze istoty szarej w sekwencji FLAIR.

		Mean			IntDen		
		Hipokamp	Jądra podstawne	Kora	Hipokamp	Jądra podstawy	Kora
Referencja	Mean	110.60	91.78	94.91	535.40	410.70	412.30
	Std. Error of Mean	2.07	2.21	1.93	17.35	10.51	12.94
	Minimum	95.52	72.65	76.74	393.50	299.20	316.10
	Maximum	121.90	128.80	114.80	610.50	581.70	541.10
Zmiana	Mean	133.20	130.90	134.40	640.80	583.00	578.50
	Std. Error of Mean	2.32	2.54	2.33	13.83	8.91	8.18
	Minimum	115.60	103.60	112.40	511.10	495.20	463.10
	Maximum	154.70	171.90	158.10	774.50	727.10	651.20

Tabela 6.11: Wartości parametrów obrazu w obszarze istoty szarej w sekwencji DIR.

		Mean			IntDen		
		Hipokamp	Jądra podstawne	Kora	Hipokamp	Jądra podstawy	Kora
Referencja	Mean	45.02	9.57	26.14	232.60	55.97	152.80
	Std. Error of Mean	4.31	2.38	4.78	22.27	13.93	27.93
	Minimum	40.71	0.86	0.05	210.40	5.01	0.28
	Maximum	49.33	22.09	53.24	254.90	129.20	311.30
Zmiana	Mean	71.55	50.75	59.38	369.70	296.80	347.30
	Std. Error of Mean	2.93	4.85	2.46	15.13	28.34	14.37
	Minimum	68.62	34.57	38.29	354.60	202.20	223.90
	Maximum	74.48	81.86	81.05	384.80	478.70	473.90

Tabela 6.12: Stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego dla istoty szarej, we wszystkich sekwencjach.

	Sekwencja	Lokalizacja	Mean	IntDen
Mean	DIR	Hipokamp	1,59	1,59
		Jądra podstawy	5,30	5,30
		Kora	2,27	2,27
	FLAIR	Hipokamp	1,20	1,20
		Jądra podstawy	1,43	1,42
		Kora	1,42	1,40

Most i mózdzek

W tabelach 6.13 - 6.16 przedstawiono wartości parametrów średniej intensywności sygnału i gęstości integralnej dla struktur podnamiotowych - mostu i mózdzku. W tabeli 6.17 zestawiono stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego dla struktur podnamiotowych - mostu i mózdzku. W tabelach dane zostały zestawione dla wszystkich analizowanych sekwencji tj. FLAIR, DIR, DWI/ADC.

Z otrzymanych danych wynika, że dla sekwencji FLAIR stosunek sygnału pomiędzy obszarami zmian demielinizacyjnych a obszarami referencji wynosi ok. 1,38 dla mózdzku i 1,52 dla mostu (tab. 6.17).

W sekwencji DIR średnia intensywność sygnału ze zmian demielinizacyjnych jest dużo wyższa niż w sekwencji FLAIR. Stosunki sygnału zmiana/referencja zawierają się w zakresie od 4,84 (dla mózdzku) do 5,65 dla mostu (tab. 6.17).

W sekwencji DWI stosunek sygnału zmiana/referencja wynosi ok. 1,43-1,84 (tab. 6.17). W przypadku map ADC stosunek ten mieści się w zakresie od 1,54 (dla mózdzku) do 2,71 dla mostu (tab. 6.17).

Tabela 6.13: Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) w sekwencji FLAIR.

		Mean		IntDen	
		Most	Mózdzek	Most	Mózdzek
Referencja	Mean	91,14	103,50	376,00	460,80
	Std. Error of Mean	1,20	0,68	6,04	5,52
	Minimum	73,47	82,84	302,60	341,20
	Maximum	119,20	120,90	555,40	579,80
Zmiana	Mean	138,70	143,20	570,30	635,20
	Std. Error of Mean	1,67	1,75	6,20	8,22
	Minimum	114,90	92,34	473,40	462,40
	Maximum	175,10	181,20	719,30	836,40

Tabela 6.14: Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) w sekwencji DIR.

		Mean		IntDen	
		Most	Mózdzek	Most	Mózdzek
Referencja	Mean	9,33	10,94	54,08	63,82
	Std. Error of Mean	0,77	1,76	4,48	10,31
	Minimum	0,33	0,14	1,95	0,84
	Maximum	35,38	37,38	206,90	218,60
Zmiana	Mean	52,61	53,13	305,60	308,80
	Std. Error of Mean	2,29	3,31	13,34	19,20
	Minimum	24,76	11,33	144,80	66,28
	Maximum	84,00	104,50	491,20	611,00

Tabela 6.15: Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) w sekwencji DWI.

		Mean		IntDen	
		Most	Mózdzek	Most	Mózdzek
Referencja	Mean	265,10	305,60	2033,00	2826,00
	Std. Error of Mean	8,51	10,54	593,00	655,80
	Minimum	227,70	254,70	965,00	1079,00
	Maximum	299,10	378,20	4564,00	6105,00
Zmiana	Mean	487,70	442,40	3555,00	4366,00
	Std. Error of Mean	21,19	31,23	908,70	1155,00
	Minimum	422,20	348,00	1789,00	1475,00
	Maximum	564,40	608,90	7116,00	9830,00

Tabela 6.16: Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) na mapach ADC.

		Mean		IntDen	
		Most	Mózdzek	Most	Mózdzek
Referencja	Mean	746,90	686,30	4548,00	6684,00
	Std. Error of Mean	26,95	35,43	1345,00	1623,00
	Minimum	662,50	594,80	2808,00	2613,00
	Maximum	835,20	957,70	11250,00	15460,00
Zmiana	Mean	2024,00	1059,00	10240,00	11420,00
	Std. Error of Mean	351,00	127,60	1285,00	3471,00
	Minimum	840,90	789,80	4264,00	3347,00
	Maximum	2765,00	2012,00	13570,00	32480,00

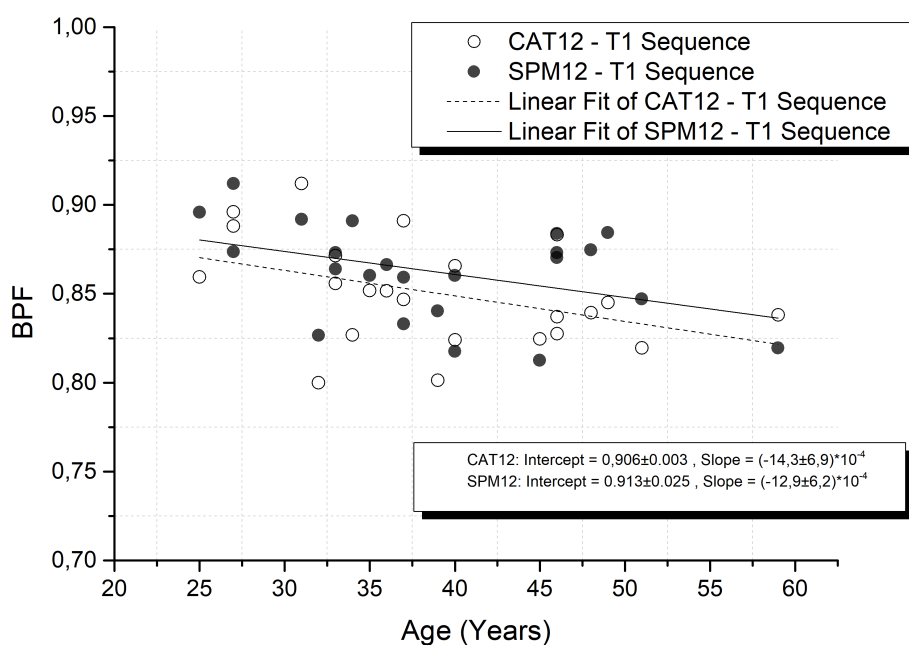
Tabela 6.17: Stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek), we wszystkich sekwencjach.

	Sekwencja	Lokalizacja	Mean	IntDen
Mean	ADC	Most	2,71	2,25
		Mózdzek	1,54	1,71
	DIR	Most	5,64	5,65
		Mózdzek	4,86	4,84
	DWI	Most	1,84	1,75
		Mózdzek	1,43	1,54
	FLAIR	Most	1,52	1,52
		Mózdzek	1,38	1,38

Otrzymywane parametry w ramach analiz ilościowych pozwalają przeprowadzić dokładniejszą diagnostykę różnicową zmian w przebiegu m.in. chorób ośrodkowego układu nerwowego [46, 47].

6.2 Wpływ segmentacji na obliczenie współczynnika BPF

Na rysunku 6.24 przedstawiono wartości współczynnika frakcji mięszu mózgu (BPF) dla pacjentek z SM w zależności od wieku. Regresja liniowa potwierdza atrofię mózgu wraz z wiekiem zgodnie z oczekiwaniami. Warto zauważyć, że mimo nieco innych wartości współczynnika BPF to korelacja Pearsona dla SPM12 i CAT12 jest podobna, ujemna umiarkowana ($r = -0,41$).

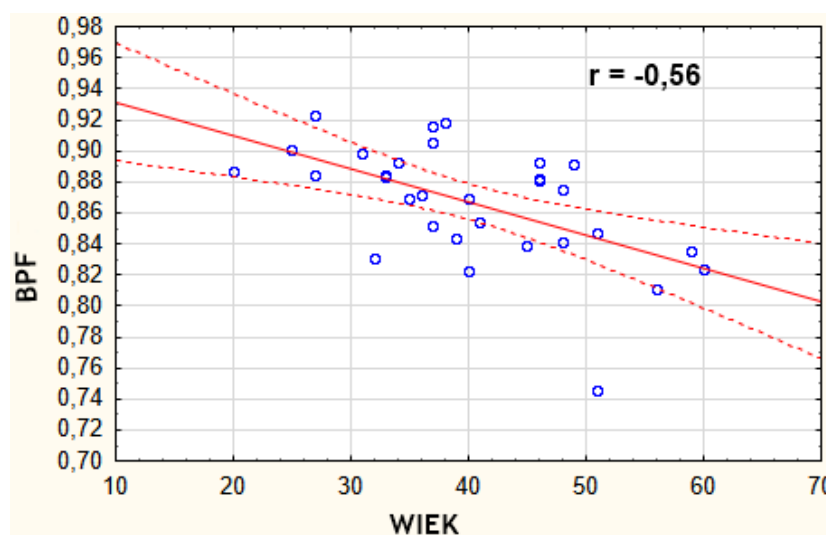


Rysunek 6.24: Wartość współczynnika BPF w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych. BPF obliczony dla sekwencji T₁ zależnej w pakiecie SPM12 oraz dodatkowym narzędziu CAT12 dla pacjentów z SM nie leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby.

6.3 Pomiar atrofi mózgu u pacjentów z SM

6.3.1 Globalne efekty atrofi wraz z wiekiem

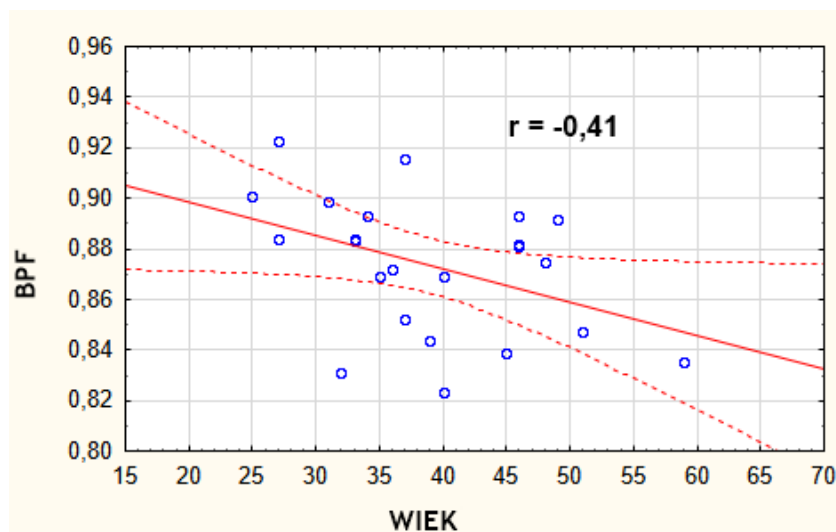
Rysunek 6.25 przedstawia wartości współczynnika BPF pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych. Obliczona średnia wartość BPF ($0,87 \pm 0,01$) jest podobna do wyników przedstawianych dla innych grup chorych z SM [39, 48] (np. BPF= $0,85 \pm 0,01$ przedstawił Vågberg et al., 2013) i niższa niż u zdrowych dorosłych np. $0,89 \pm 0,01$ [39]. Interesujące jest to, że wyliczona wartość BPF u młodych pacjentów z SM (na początku choroby) jest porównywalna z wynikami grupy kontrolnej składającej się z młodych osób. Warto też zauważyć, że utrata tkanki mózgu w badanej grupie pacjentów w średnim wieku jest porównywalna z szybkością atrofi u osób zdrowych w podobnym wieku [49].



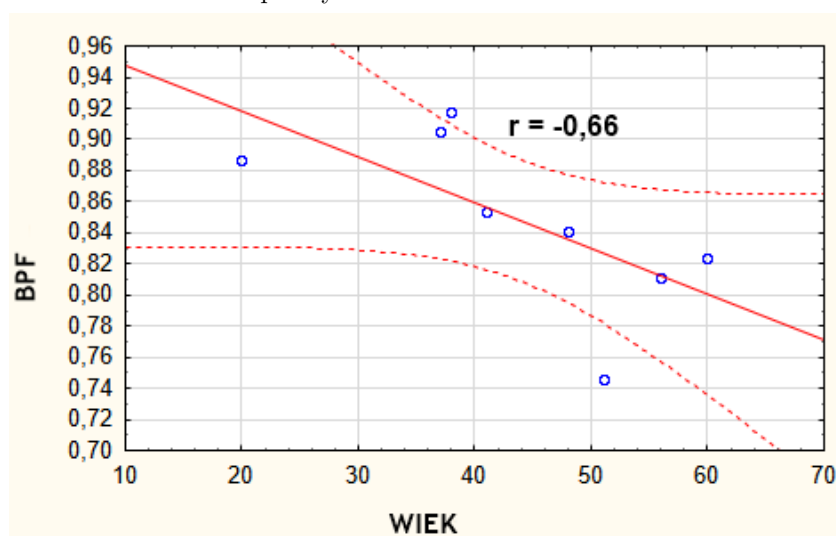
Rysunek 6.25: Wartości współczynnika BPF w zależności od wieku dla pacjentów z SM.

Obliczony współczynnik korelacji Pearsona dla współczynnika BPF w zależności od wieku pacjentów z SM wynosi $r = -0,56$. Jest to wartość nieco niższa niż średnia wartość BPF dla populacji zdrowych dorosłych ($r = -0,41$) [50]. Ponadto obliczona korelacja między BPF a wiekiem oddzielnie dla kobiet i mężczyzn (r odpowiednio $-0,42$ i $-0,66$), pokazują spadek BPF wraz z wiekiem w każdej grupie (rys. 6.26 i 6.27). Dlatego wydaje się, że proces atrofi u chorych na SM przebiega szybciej

u mężczyzn niż u kobiet i istnieją różnice między płciami, jak zaobserwowano u zdrowych dorosłych [49, 51].

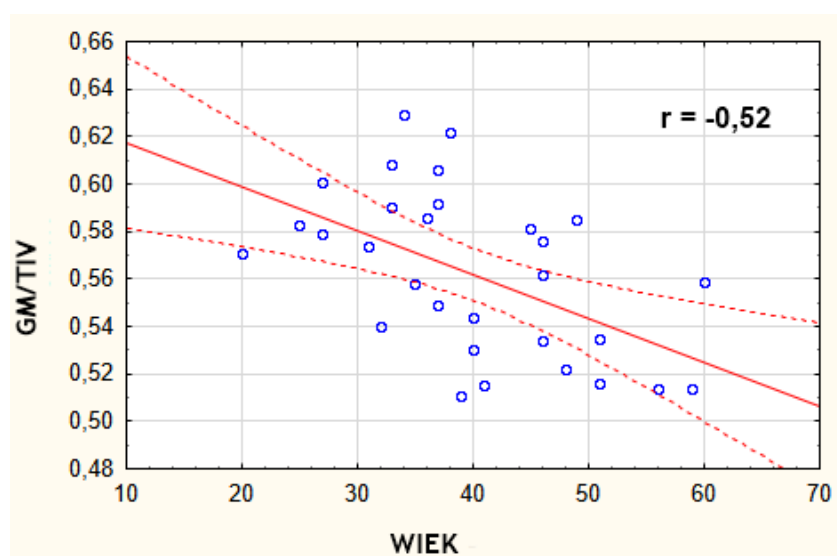


Rysunek 6.26: Wartości współczynnika BPF w zależności od wieku dla kobiet z SM.

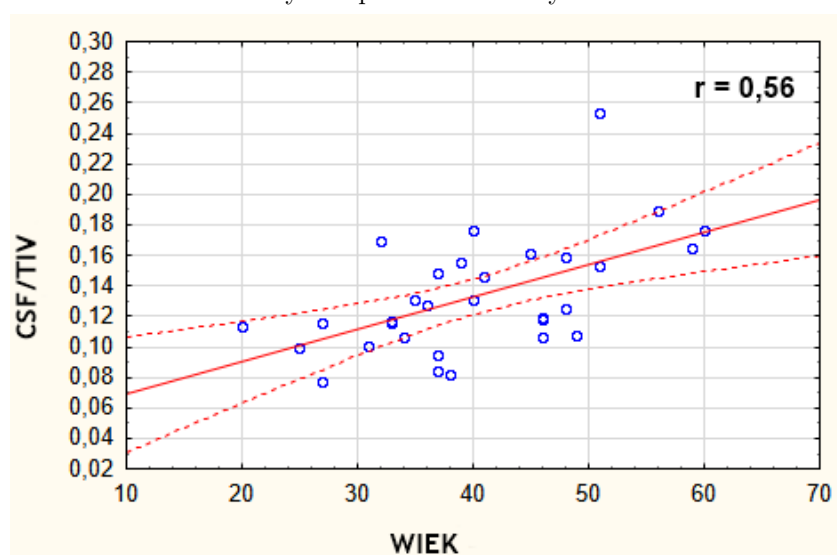


Rysunek 6.27: Wartości współczynnika BPF w zależności od wieku dla mężczyzn z SM.

Oprócz współczynnika BPF sprawdzono dystrybucję poszczególnych frakcji mózgowia znormalizowanych przez TIV jako funkcję wieku. Zaobserwowano niewielką zmianę objętości WM ($r = -0,09$) w przeciwieństwie do GM i CSF (odpowiednio $-0,52$ i $0,56$) (rysunki 6.28 i 6.29).

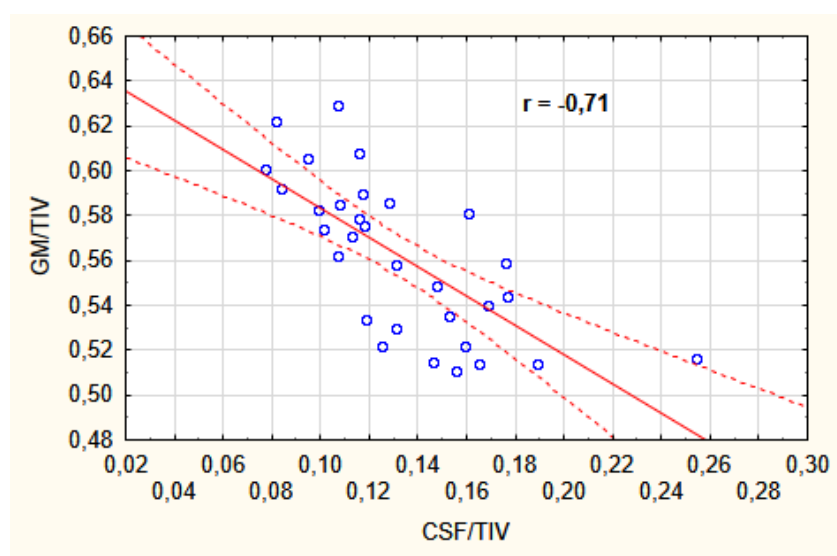


Rysunek 6.28: Dystrybucja GM/TIV (a) dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych.

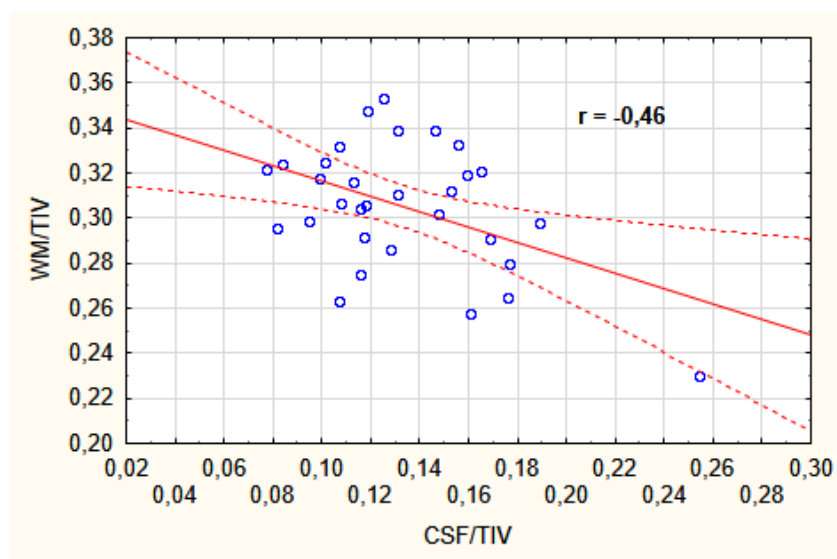


Rysunek 6.29: Dystrybucja CSF/TIV (b) dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych.

Wyraźny spadek objętości GM i wzrost objętości płynu mózgowo-rdzeniowego wraz z wiekiem jest zgodny z wynikami przedstawionymi przez Smith et al., 2007. Ponadto zmniejszenie BPV prowadzi do poszerzenia przestrzeni podpajęczynówkowej i zbiorników mózgowych [49], co zwiększa objętość CSF [51].



Rysunek 6.30: Dystrybucja GM/TIV u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od CSF/TIV wraz z liniowym dopasowaniem danych.



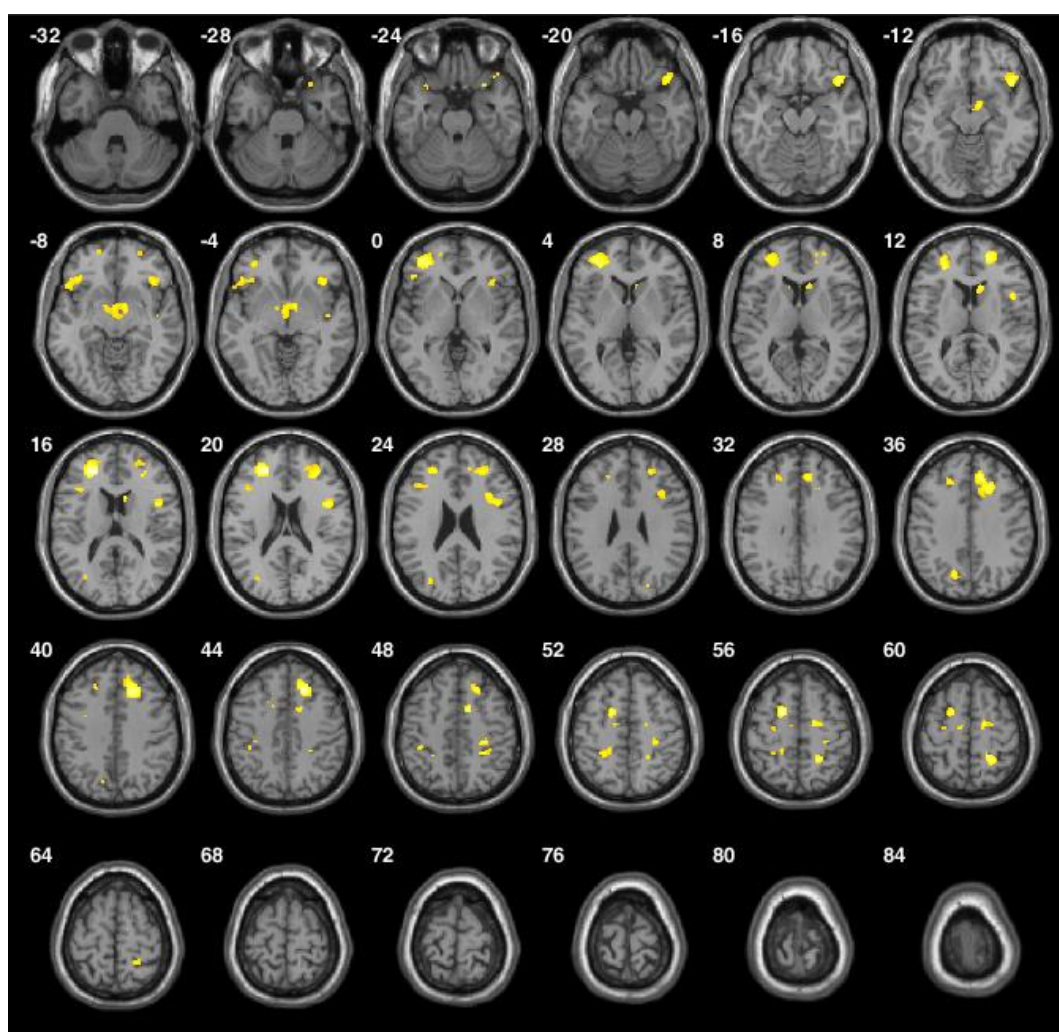
Rysunek 6.31: Dystrybucja WM/TIV u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od CSF/TIV wraz z liniowym dopasowaniem danych.

Na rysunkach 6.30 i 6.31 została przedstawiona zależność dystrybucji odpowiednio istoty szarej i białej znormalizowanych przez całkowitą objętość wewnątrzczaszkową jako funkcję płynu mózgowo-rdzeniowego (również znormalizo-

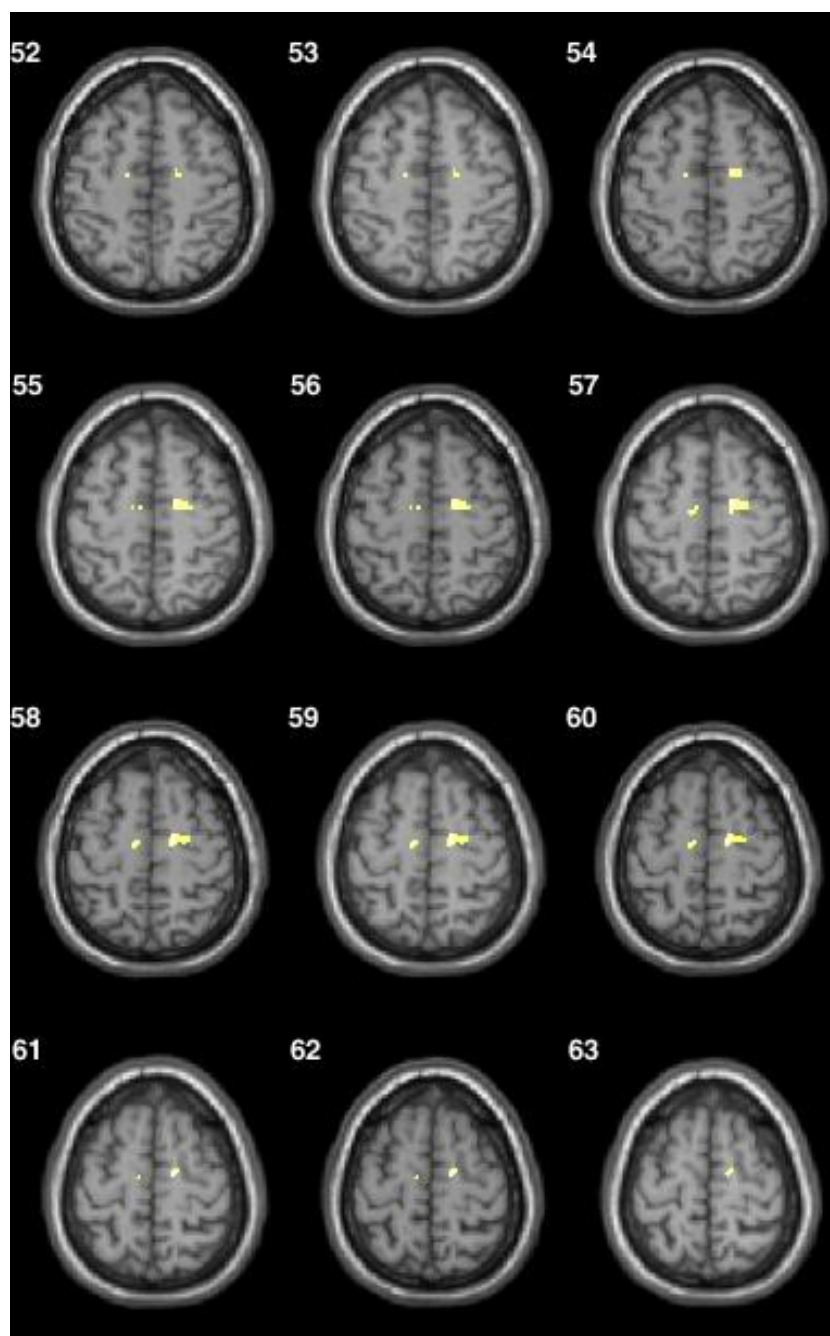
wanego przez TIV). Obliczona korelacja między GM/TIV, WM/TIV, a CSF/TIV (r odpowiednio -0,71 i -0,46), pokazują wzrost objętości płynu mózgowo-rdzeniowego wraz ze wzrostem atrofi istoty szarej i białej, czyli spadkiem objętości GM i WM.

6.3.2 Lokalne efekty atrofi wraz z wiekiem

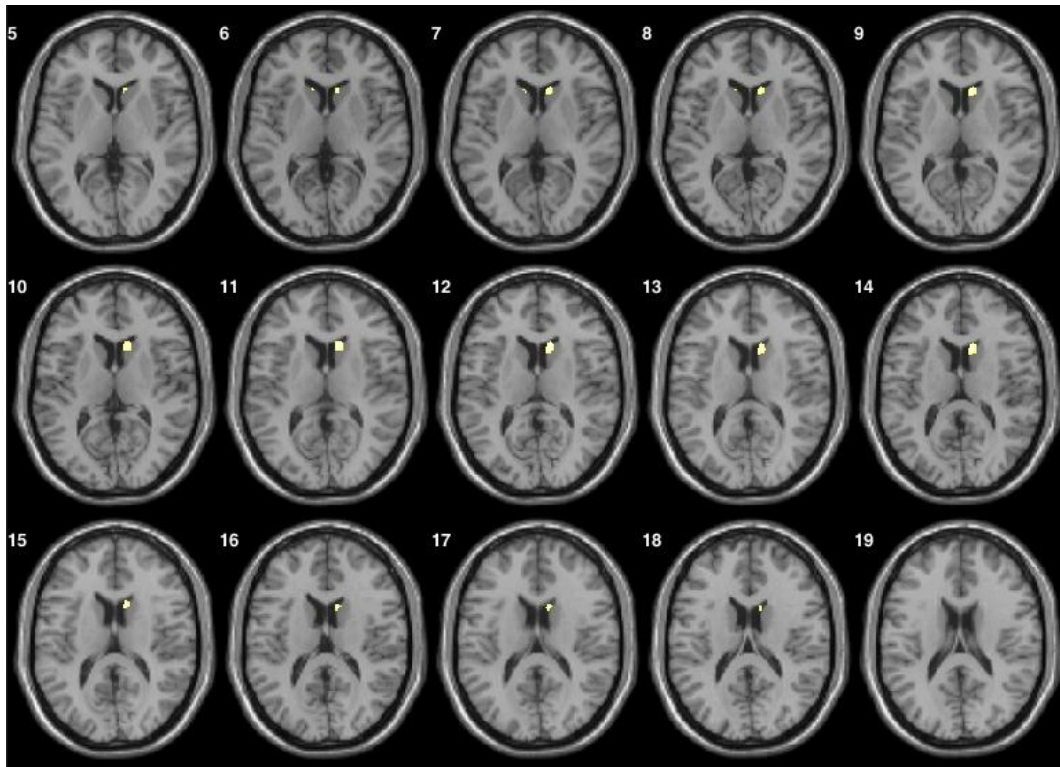
Na rysunku 6.32 przedstawiono obszary kory mózgu ze zwiększoną atrofią. Przyspieszoną utratę istoty szarej zaobserwowano obustronnie w zakręcie czołowym (górnym i środkowym), prawym górnym zakręcie ciemieniowym oraz dodatkowej korze ruchowej (SMA) (rys. 6.33), podobnie jak u zdrowych dorosłych [51]. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dodatkowo zaobserwowano proces atrofi w strukturach głębokich istoty szarej jak wyspa czy jądro ogoniaste (rys.6.34). W badanej grupie nie zaobserwowano utraty GM w obszarze wzgórza. Natomiast wszystkie obszary mózgu w których zaobserwowano utratę istoty szarej w ramach przeprowadzonych testów statystycznych wraz z koordynatami MNI (Montreal Neurological Institute and Hospital) zostały wyszczególnione w tabeli 6.18.



Rysunek 6.32: Wyniki VBM. Obszary o zmniejszonej ilości istoty szarej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wraz z wiekiem przedstawione na średnim template badanej grupy. Przekrój poprzeczny, voxele znaczące ($p < 0.001$).



Rysunek 6.33: Wyniki VBM. Obustronna utrata GM w obszarze SMA u pacjentów z SM wraz z wiekiem przedstawiona na template badanej grupy. Przekrój poprzeczny, voxele znaczące ($p < 0.001$), Threshold=3,4, $T\text{-value}_{max}=3,63$ i $T\text{-value}_{max}=4,16$ odpowiednio dla strony lewej i prawej.



Rysunek 6.34: Wyniki VBM. Obustronna utrata GM w obszarze jądra ogoniastego u pacjentów z SM wraz z wiekiem przedstawiona na template badanej grupy. Przekrój poprzeczny, voxele znaczące ($p < 0.001$), Threshold=3,4, $T\text{-value}_{max}=3,48$ i $T\text{-value}_{max}=4,3$ odpowiednio dla strony lewej i prawej.

Tabela 6.18: Obszary mózgu z przyspieszoną utratą istoty szarej dla wszystkich pacjentów w zależności od wieku. Wartości $T\text{-value}_{max}$ dla poziomu istotności ($p < 0.001$).

T-value _{max}	Koordynaty MNI			Strona	Obszar mózgu
	x	y	z		
5,79	-17	3	56	Lewa	Zakręt czołowy górny
5,63	20	26	44	Prawa	
5,06	12	35	35	Prawa	
4,80	21	51	12	Prawa	
4,38	15	-11	60	Prawa	
5,76	-23	42	18	Lewa	Zakręt czołowy środkowy
4,91	-30	44	3	Lewa	
4,41	33	39	20	Prawa	
4,81	24	-48	59	Prawa	Zakręt ciemieniowy górny
4,32	27	-41	47	Prawa	
4,81	44	20	-14	Prawa	Wyspa
4,76	14	6	48	Prawa	SMA
4,49	44	6	21	Prawa	Zakręt przedśrodkowy
4,30	12	20	12	Prawa	Jądro ogoniaste

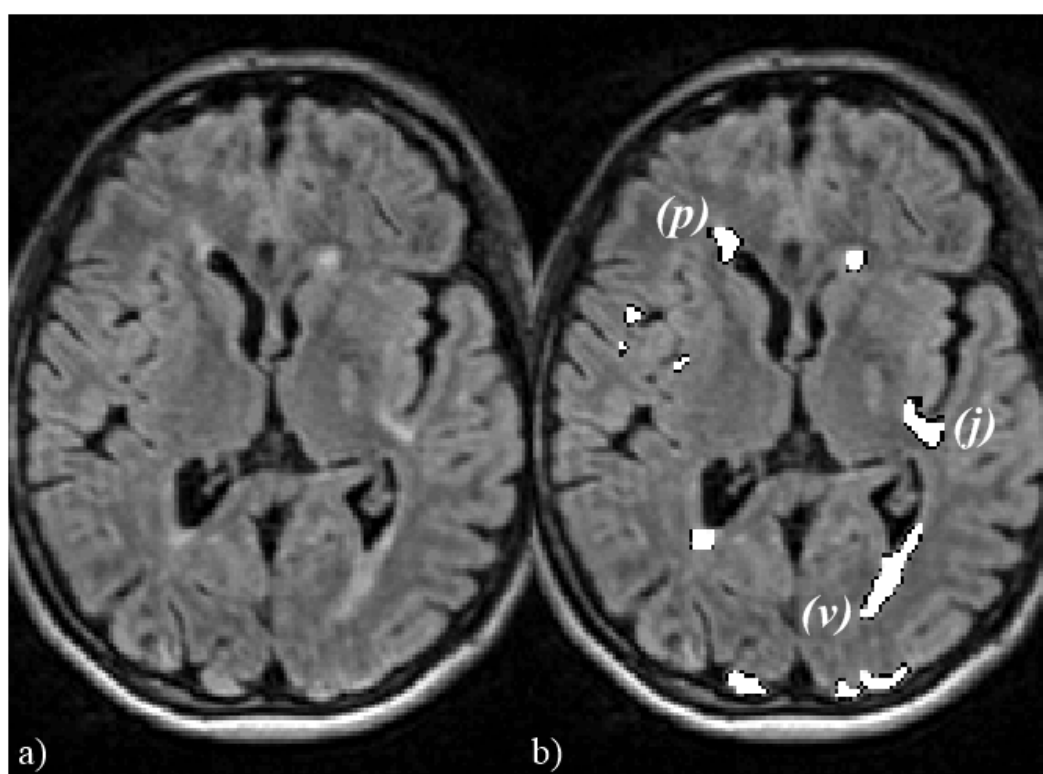
Regionalna utrata GM różni się w zależności od płci. W tabeli 6.19 zestawiono obszary mózgu w których u mężczyzn zaobserwowano szybszą utratę GM w porównaniu do kobiet otrzymanych po przeprowadzeniu testu t dla dwóch grup. Przyspieszoną atrofię GM zaobserwowano w mózdzku, zakręcie obręczy i przedklinku, co również było wcześniej obserwowane u zdrowych mężczyzn [52]. Dodatkowo przyspieszony proces atrofi GM wykryto podobnie jak w pracy [53] w obszarze zakrętu potyliczno-skroniowego, bieguna potylicznego, zakrętu przyhipokampowego, zakrętu czołowego środkowego oraz głębokich struktur GM jak jądro ogoniaste i hipokamp.

Tabela 6.19: Obszary mózgu z przyspieszoną utratą istoty szarej u mężczyzn w porównaniu do kobiet. Wartości $T\text{-value}_{max}$ dla poziomu istotności ($p < 0.001$).

T-value _{max}	Koordynaty MNI			Strona	Obszar mózgu
	x	y	z		
5,10	14	-93	-20	Prawa	Zakręt potyliczno-skroniowy
4,49	-9	-50	-5	Lewa	
4,65	53	-71	-44	Prawa	Móżdżek
4,62	-12	-6	27	Lewa	Jądro ogoniaste
4,49	11	17	20	Prawa	
4,26	-11	15	21	Lewa	
4,60	-14	-50	21	Lewa	Przedklinek
4,56	24	-104	8	Prawa	Biegun potyliczny
4,42	26	-104	-5	Prawa	
4,46	-38	-8	-21	Lewa	Hipokamp
4,45	-20	-45	5	Lewa	
4,43	-26	-29	-32	Lewa	Zakręt przyhipokampowy
4,43	14	-15	35	Prawa	Zakręt obręczy
4,40	53	42	26	Prawa	Zakręt czołowy środkowy
4,37	-12	-42	26	Lewa	Zakręt obręczy
4,34	-33	-75	15	Lewa	Zakręt potyliczny środkowy

6.4 Monitorowanie terapii lekowych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

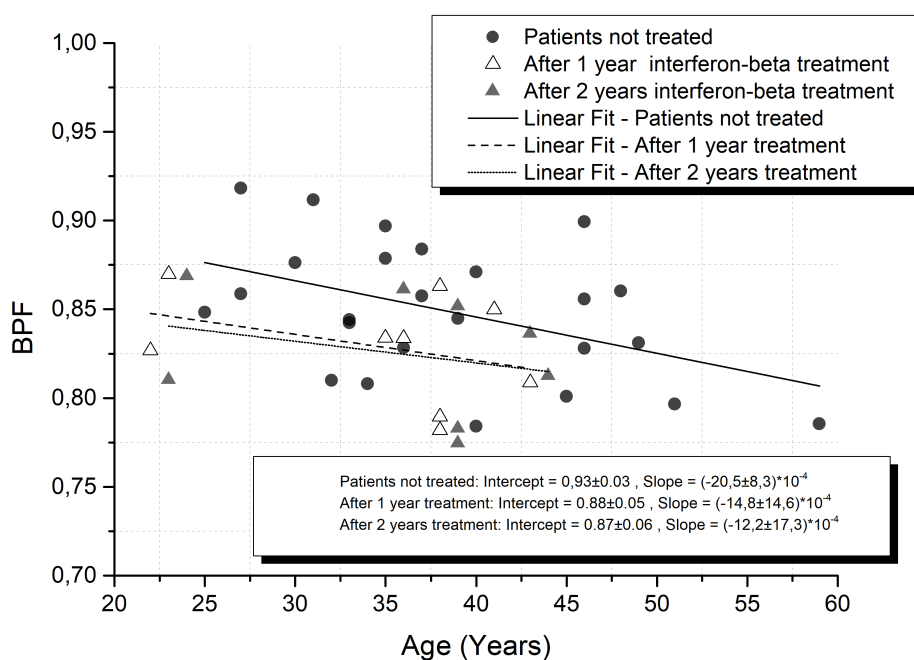
Proces demielinizacji w stwardnieniu rozsianym charakteryzuje się rozpadem osłonek mielinowych. Najczęstszą lokalizacją plak demielinizacyjnych jest istota biała obu półkul mózgu. Zlokalizowane są one głównie w okolicy okołokomorowej (PVWM) i w przyleganiu bądź prostopadle do komór, typu JCSL (rys. 6.35). Zmiany neurodegeneracyjne mogą dotyczyć także ciała modzelowatego oraz poszczególnych płatów mózgu, mózdzku oraz rdzenia kręgowego [54].



Rysunek 6.35: a) Oryginalny obraz FLAIR mózgowia. b) Na obraz FLAIR mózgowia została nałożona mapa prawdopodobieństwa uszkodzeń dla $\kappa=0.1$, która podkreśla zmiany w istocie białej: przylegające do komór (v), PVWM (p) oraz JCSL (j).

Na rysunku 6.36 przedstawiono wartości BPF dla pacjentek z SM w zależności od wieku. Do zbadania wariancji zmiennej zastosowano analizę wariancji (ANOVA). Do określenia korelacji między zmiennymi wykorzystano korelację Pearsona.

Poziom istotności statystycznej został ustawiony na $p < 0,05$. Regresja liniowa potwierdza atrofię mózgu wraz z wiekiem zgodnie z oczekiwaniami. Warto zauważyć, że ujemna umiarkowana korelacja Pearsona dla SPM12 i CAT12 wynosi ($r = -0,41$). Dla sekwencji FLAIR korelacja Pearsona dla pacjentów nieleczonych jest również umiarkowanie ujemna ($r = -0,45$). W przypadku pacjentów leczonych IFN β korelacja ta jest słabsza (po roku $r = -0,36$ i po dwóch latach $r = -0,28$). Różnica wynika prawdopodobnie z mniejszej grupy badawczej. Liniowe dopasowania dla pacjentów leczonych IFN β przez rok i dwa lata (rys.6.36 są prawie takie same i wykazują tylko nieznacznie mniejsze nachylenie w porównaniu z pacjentami nieleczonymi DMD. Również różnica między nimi nie jest istotna statystycznie. Dopasowania te mieszczą się w granicach błędu, który ze względu na małą liczebność grupy jest duży. Istotna jest także zmienność międzyosobnicza między pacjentkami.



Rysunek 6.36: Wartość współczynnika BPF w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych. BPF obliczony dla sekwencji FLAIR w pakiecie SPM12 dla pacjentów z SM nieleczonych i leczonych IFN β odpowiednio przez rok i dwa lata.

6.5 Automatyczna segmentacja zmian demielinizacyjnych

W tabelach 6.20-6.24 przedstawiono przykładowe obliczenia uzyskane przy wykorzystaniu narzędzia **LST** służącego do automatycznej segmentacji zmian demielinizacyjnych w obrębie mózgowia. Wyniki zostały uzyskane dla grupy pacjentów ze stwardnieniem rozsianym niepoddanych terapii IFN β dla różnych wartości progowych κ : 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 i 0.5.

Tabela 6.20: Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.05$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).

ID	Wiek [lat]	WM [ml]	Plaki demielinizacyjne		% WM
			Liczba	Objętość [ml]	
1	25	482,47	48	3,22	0,67
2	31	561,83	38	1,69	0,30
3	34	612,76	166	20,43	3,33
4	37	455,57	72	9,19	2,02
5	45	435,86	44	2,45	0,56
6	46	453,91	119	11,21	2,47
7	46	487,38	48	2,68	0,55
8	49	437,08	109	8,47	1,94

Tabela 6.21: Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.1$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).

ID	Wiek [lat]	WM [ml]	Plaki demielinizacyjne		% WM
			Liczba	Objętość [ml]	
1	25	482,47	5	0,82	0,17
2	31	561,83	6	0,39	0,07
3	34	612,76	65	9,17	1,50
4	37	455,57	17	4,66	1,02
5	45	435,86	6	0,26	0,06
6	46	453,91	25	0,90	0,20
7	46	487,38	12	0,81	0,17
8	49	437,08	30	2,65	0,61

Tabela 6.22: Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.2$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).

ID	Wiek [lat]	WM [ml]	Plaki demielinizacyjne		% WM
			Liczba	Objętość [ml]	
1	25	482,47	3	0,56	0,12
2	31	561,83	2	0,21	0,04
3	34	612,76	30	3,83	0,63
4	37	455,57	11	0,98	0,21
5	45	435,86	1	0,05	0,01
6	46	453,91	0	0,00	0,00
7	46	487,38	6	0,56	0,11
8	49	437,08	17	1,45	0,33

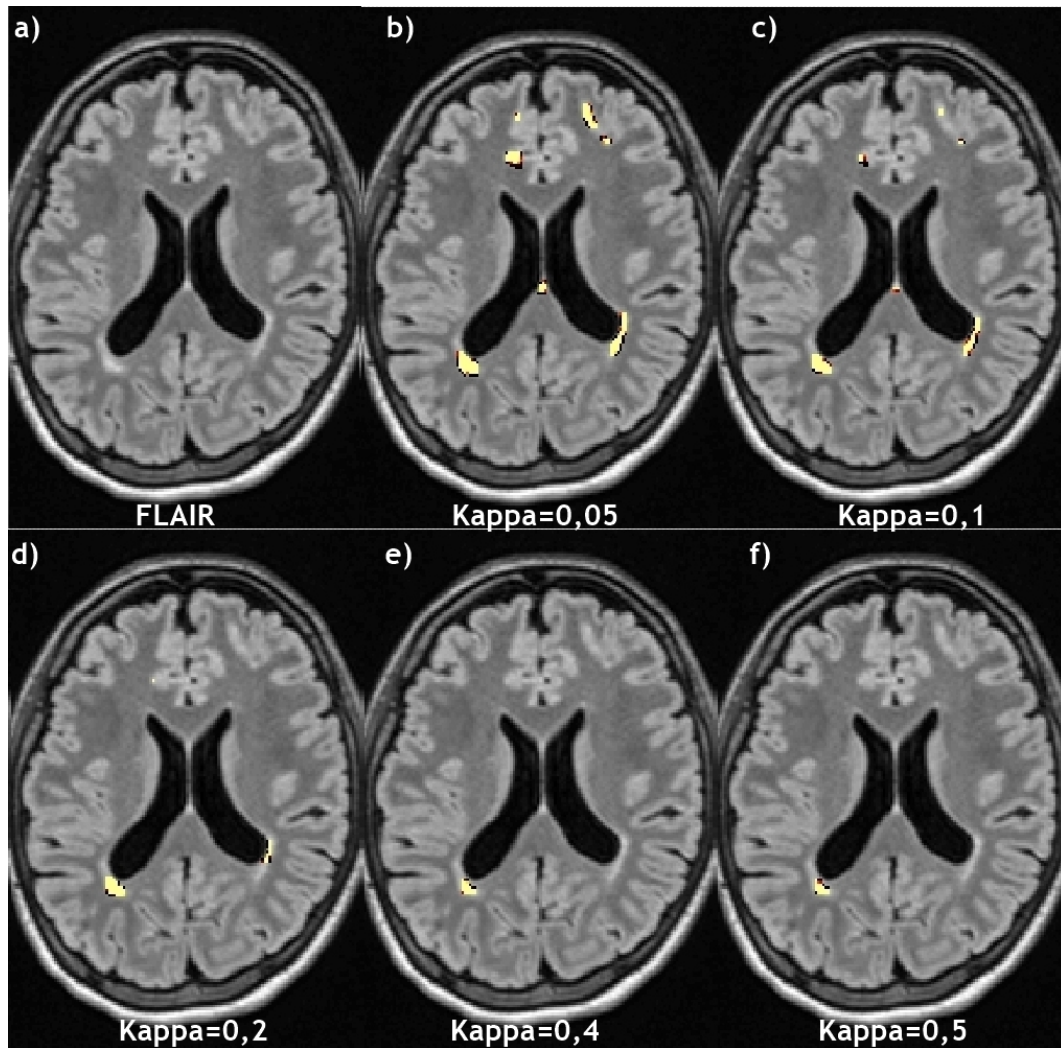
Tabela 6.23: Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.4$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).

ID	Wiek [lat]	WM [ml]	Plaki demielinizacyjne		% WM
			Liczba	Objętość [ml]	
1	25	482,47	2	0,27	0,06
2	31	561,83	3	0,11	0,02
3	34	612,76	24	1,77	0,29
4	37	455,57	4	0,48	0,10
5	45	435,86	1	0,02	0,00
6	46	453,91	0	0,00	0,00
7	46	487,38	4	0,36	0,07
8	49	437,08	11	0,80	0,18

Tabela 6.24: Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.5$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).

ID	Wiek [lat]	WM [ml]	Plaki demielinizacyjne		% WM
			Liczba	Objętość [ml]	
1	25	482,47	2	0,24	0,05
2	31	561,83	2	0,07	0,01
3	34	612,76	18	1,23	0,20
4	37	455,57	3	0,39	0,09
5	45	435,86	0	0,00	0,00
6	46	453,91	0	0,00	0,00
7	46	487,38	4	0,34	0,07
8	49	437,08	9	0,63	0,14

Na podstawie uzyskanych danych widać, że objętość plak demielinizacyjnych stanowi niski procent istoty białej. Niemniej jednak prowadzą one do stopniowego pogarszania jakości życia pacjentów w zależności od ich lokalizacji, w tym do niepełnosprawności.



Rysunek 6.37: a) Oryginalny obraz FLAIR mózgowia. b) Na obraz FLAIR mózgowia została nałożona mapa prawdopodobieństwa uszkodzeń dla $\kappa=0.05$ (b), $\kappa=0.1$ (c), $\kappa=0.2$ (d), $\kappa=0.4$ (e) oraz $\kappa=0.5$ (f).

Warto zauważyć, że mapa prawdopodobieństwa uszkodzeń na obrazie FLAIR (rys. 6.37 podkreśla zmiany demielinizacyjne. Proces automatycznej segmentacji

zmian znacznie upraszcza pracę, ale należy zwrócić uwagę na odpowiedni dobór parametrów np. wartości progowej (κ). Wybierając zbyt niską wartość κ otrzymujemy niewielką liczbę plak, podczas gdy dla zbyt wysokiej wartości κ możemy uzyskać wynik z dużą liczbą zmian, ale niektóre z nich mogą być artefaktami.

Rozdział 7

Dyskusja

Ogniska demielinizacyjne w przebiegu stwardnienia rozsianego mogą być zlokalizowane w strukturach nadnamiotowych jak i podnamiotowych ośrodkowego układu nerwowego zarówno w istocie białej jak i szarej. Zmiany demielinizacyjne w istocie białej są najbardziej rozpoznawalne dla tej jednostki chorobowej i najczęściej występują przykomorowo, w obszarze ciała modzelowatego i wieńcu promienistym. Dla zmian podnamiotowych najczęściej uwidacznia się je w obrębie pnia mózgu i konarów mózdzku [4, 12, 13, 54, 55]. W przypadku analizowanej grupy pacjentów ogniska demielinizacji w tych obszarach były wielokrotnie obserwowane, a przykładowe zmiany przedstawiono na rys. 6.1 - 6.14.

Intensywność sygnału w obrębie niezmienionej chorobowo istoty białej nie różni się znacząco między różnymi lokalizacjami (tab. 6.1, 6.3, 6.5 oraz 6.7). Na tą zależność zwracają również uwagę autorzy pracy [56]. Dopiero zmiany chorobowe tj. zmiany demielinizacyjne wykazują istotny wzrost mierzonych parametrów - średniej intensywności sygnału oraz gęstości integralnej (tab. 6.2, 6.4, 6.6 oraz 6.8), co wizualnie przekłada się na wysoki (hyperintensywny) sygnał w sekwencjach FLAIR (rys. 6.1), DIR (rys. 6.2) czy DWI/ADC (rys. 6.3) co jest zgodne z badaniami [57–59].

Rola badań MRI w diagnostyce SM jest niepodważalna, a możliwości stosowanych sekwencji obrazowania uwidaczniające zmiany demielinizacyjne nie

ograniczają się tylko do istoty białej ale również do istoty szarej [14, 56, 60, 61]. Uszkodzenia w obrębie istoty szarej, ich diagnostyka [58, 62] i rola jaką odgrywiają w genezie stwardnienia rozsianego [63, 64] to obecnie bardzo ważne zagadnienie i temat badań wielu środowisk naukowych. Przeszukując bazę *pubmed* po słowach klucz *grey matter lesions multiple sclerosis* otrzymujemy prawie 7 tys. wyników w przeciągu 5 lat. Jak pokazano w niniejszej pracy, sekwencja DIR pozwala na zlokalizowanie drobnych zmian w istocie szarej - w obrębie kory (rys. 6.5b) jak i struktur głębokich (jądra podstawy) (rys. 6.6b). Przeprowadzone analizy (tab. 6.12) potwierdziły, że zmiany w obrębie istoty szarej są najlepiej widoczne w sekwencji DIR w porównaniu do innych sekwencji co jest zgodne z wynikami innych badaczy [12, 14, 58]. Sekwencja FLAIR, która doskonale obrazuje zmiany w istocie białej oraz zmiany mieszane (GM-WM) z czułością ok. 83% [44] nie pozwala na dokładne zróżnicowanie drobnych, a czasami i subtelnych zmian w istocie szarej. Związane jest to z efektem częściowej objętości CSF na obrazach FLAIR [45]. W wyniku uśrednienia sygnału z otaczających struktur w warstwie dochodzi do pogorszenia rozdzielczości przestrzennej, a więc i błędnej intensywności sygnału w ramach woksela. Przeprowadzone badania potwierdzają obserwacje innych badaczy - przykład zmian w obszarze jąder podstawy, gdzie zmiany w porównaniu do obszaru referencyjnego mają ok. 270% więcej sygnału w stosunku do sekwencji FLAIR (tab. 6.10 oraz 6.11).

W dzisiejszych czasach istotną rolę w badaniach nad chorobami neurodegeneracyjnymi odgrywiają analizy morfometryczne dające możliwość lepszego poznania, które obszary mózgu w większym stopniu ulegają atrofii oraz analizy wolumetryczne pozwalające na m.in. monitorowanie stosowanych terapii lekowych [65]. W pracy przedstawiono wpływ wieku oraz płci na proces atrofii mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Obliczona średnia wartość BPF ($0,87 \pm 0,01$) dla badanej grupy pacjentów jest podobna do wyników przedstawianych dla innych grup chorych na stwardnienie rozsiane [39, 48] (np. BPF= $0,85 \pm 0,01$ przedstawił Vågberg et al., 2013) i niższa niż u zdrowych dorosłych np. $0,89 \pm 0,01$ [39]. Warto też zauważyć, że utrata tkanki mózgu w badanej grupie pacjentów w średnim wieku jest porównywalna z szybkością atrofii u osób zdrowych w podeszłym wieku [49]. Zbadana dystrybucja poszczególnych frakcji mózgowia znormalizowanych

przez TIV jako funkcję wieku pokazała wyraźny spadek objętości istoty szarej i wzrost objętości płynu mózgowo-rdzeniowego wraz z wiekiem. Jest to zgodne z wynikami przedstawionymi przez Smith et al., 2007. Ponadto zmniejszenie BPV, czyli zmniejszenie objętości istoty szarej, białej lub obu, prowadzi do poszerzenia przestrzeni podpajęczynówkowej i zbiorników mózgowych [49], co zwiększa objętość CSF [51]. Fizjologiczny proces utraty tkanki nerwowej u osób zdrowych nie zależy tylko od wieku [51], ale również od płci [49]. Proces utraty tkanki nerwowej przyspiesza w przypadku towarzyszących schorzeń neurodegeneracyjnych takich jak SM [41] lub AD [66] i otrzymane wyniki to potwierdzają.

Otrzymywane parametry w ramach analiz ilościowych pozwalają przeprowadzić dokładniejszą diagnostykę różnicową zmian w przebiegu m.in. stwardnienia rozsianego, gdzie możliwe jest różnicowanie obrzęku od demielinizacji i utraty aksonów w poszczególnych zmianach demielinizacyjnych [46].

Porównanie jakościowej i ilościowej wartości diagnostycznej sekwencji rezonansu magnetycznego będzie przedmiotem przygotowywanej publikacji do czasopisma Clinical Imaging.

Proces atrofii zachodzi w różnych obszarach mózgu, a otrzymane wyniki VBM są zgodne z innymi wynikami [53]. Warto również zauważyć, że istnieją znaczące różnice w regionalnej utracie GM u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu z osobami zdrowymi [49, 51]. Oprócz zmian korowych np. w biegunie potylicznym [67], u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zaobserwowano ubytek GM w głębokich strukturach istoty szarej analogicznie jak wykazano w pracach [68–70], co jest bardzo interesujące. Jądro ogoniaste, wyspa, zakręt przyhipokampowy oraz hipokamp, których atrofię zaobserwowano są funkcjonalnie odpowiedzialne m.in. za funkcje czuciowe i motoryczne, procesy myślowe, emocjonalne i poznawcze [71, 72]. Utrata GM w tych regionach może dawać wczesne objawy choroby.

Biorąc pod uwagę wpływ płci na globalne jak i regionalne skutki atrofii mózgu, literatura pokazuje, że płeć nie ma znaczącego wpływu na utratę istoty

szarej u osób zdrowych [49, 51]. W przypadku jednak osób chorych na stwardnienie rozsiane wskazano na znaczące różnice między płciami w postaci rzutowo-remisyjnej SM [73]. Otrzymane wyniki przedstawione w sekcji 6.3 pokazują również różnice w globalnych i regionalnych skutkach atrofia w zależności od płci.

Ograniczeniem pracy jest stosunkowo niewielka grupa pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, jednak otrzymane wyniki są generalnie spójne z innymi badaniami nad SM [48]. Oczywiście są prace, których wyniki znacznie odbiegają od otrzymanych, ale może to wynikać z zastosowanej metodologii [50, 65, 74, 75] co zostało również zaprezentowane w pracy (sekcja 6.2).

Interferon beta jest to najpopularniejszy lek z grupy leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) stosowany w terapii stwardnienia rozsianego. Terapia IFN β w spowalnianiu atrofia w przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) nie została w pełni potwierdzona w pracy. Zawsze jednak może istnieć grupa pacjentów dla których terapia przyniesie korzyść poprzez spowolnienie postępu choroby (do czasu kolejnego rzutu), a co za tym idzie odsuwa w czasie widmo nieuchronnej niepełnosprawności [4, 76].

Ogólnodostępne automatyczne narzędzia do segmentacji np. zmian demielinizacyjnych wydają się być przydatne w diagnostyce chorób jak i śledzenia ich postępu. Należy jednak mieć na uwadze, że większość z nich nie jest dopuszczona do użytku klinicznego, a te które nawet mają akredytację wymagają od użytkownika weryfikacji otrzymanych wyników, których może dokonać tylko lekarz radiolog. Ponadto wyniki otrzymane z tego typu programów zależą ściśle od dobranych parametrów. W przypadku LST parametrem tym jest wartość progowa κ , której niewłaściwy dobór może zafałszować obraz - wskazanie zbyt dużej lub zbyt małej liczby zmian demielinizacyjnych.

Sugerowane przeze mnie analizy ilościowe przyczyniające się do pogłębienia diagnostyki niewątpliwie wymagają dodatkowego nakładu pracy i wiedzy informatycznej, którą mógłby służyć fizyk medyczny. Jest to osoba, która dzięki

interdyscyplinarnemu przygotowaniu jest gotowa do pracy z wieloparametrycznymi danymi, dostarczającymi informacji i parametrów pozwalających na pogłębienie przeprowadzanej diagnostyki obrazowej. Ponadto może zająć się kwestią techniczną wykonywanych badań MRI i wdrażać do codziennej pracy sugestie lekarzy opisujących badania, które obejmują m.in. polepszenie rozdzielczości przestrzennej otrzymywanych obrazów MR czy optymalizację czasu trwania sekwencji przy zachowaniu ich parametrów u pacjentów niewspółpracujących (ruszających się) ze względu na swój stan zdrowia.

Rozdział 8

Podsumowanie

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego jest istotne w diagnostyce stwardnienia rozsianego. Stosowane sekwencje MRI w protokołach badań są zoptymalizowane aby uwidaczniać zmiany w obszarze istoty białej i szarej nad i podnamiotowo. Badania moje potwierdziły, że największe znaczenie w obrazowaniu zmian w obszarze istoty szarej ma sekwencja DIR, która jest rzadko stosowana w praktyce klinicznej w przeciwieństwie do wykonywanych rutynowo badań DWI skupiających się na patologii istoty białej w SM.

Na podstawie danych MRI możliwe jest określenie dodatkowych parametrów ilościowych takich jak współczynnik frakcji mięszu mózgu (BPF), co pozwala na pogłębienie diagnostyki (wykrywanie subtelnych zmian) oraz udokładnia monitorowanie stosowanych terapii lekowych w przebiegu stwardnienia rozsianego jak i innych schorzeń neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego np. choroba Alzheimera.

W pracy pokazano, że współczynnik frakcji mięszu mózgu - BPF pozwala na oszacowanie stopnia atrofii tkanki mózgowej. Współczynnik ten spada wraz z wiekiem, ale w porównaniu do zdrowych dorosłych proces ten zachodzi szybciej u pacjentów cierpiących na choroby neurodegeneracyjne np. SM. Warto jednak zaznaczyć, że objętość istoty białej, szarej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego zmienia się w różnym stopniu i zależy od płci. U mężczyzn atrofia istoty szarej przebiega szybciej

niż u kobiet. Różnice, które zaobserwowano dotyczą głównie utraty istoty szarej i wzrostu płynu mózgowo-rdzeniowego przy stosunkowo niewielkich zmianach istoty białej. Ponadto wykazano, że wartość współczynnika BPF zależy od zastosowanej metody obliczeniowej stąd konieczność opracowania złotego standardu w tego typu obliczeniach. Być może wtedy BPF mógłby funkcjonować jako biomarker atrofi w SM.

Morfometria oparta na woksela (VBM) pozwala wskazać ogniskowe różnice w anatomii mózgu z wykorzystaniem statystycznego podejścia. W pracy pokazano, że utrata istoty szarej zachodzi w istotnych obszarach mózgu (kora wzrokowa, dodatkowa kora ruchowa, jądro ogoniaste), a kumulacja tego typu uszkodzeń może prowadzić z czasem do niepełnosprawności pacjentów. Diagnostyka VBM daje wiedzę w którym obszarze mózgu dochodzi do wczesnych uszkodzeń. Pozwoliłoby to na wczesne wdrożenie zajęć w ramach rehabilitacji ruchowej jak i neuropsychologicznej, które mogłyby zapobiec rozwojowi niepełnosprawności od samego początku trwania choroby.

Sprawdzono użyteczność narzędzi do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych. Wydają się być bardzo przydatne w diagnostyce oraz śledzeniu postępów choroby, ponieważ pozwalają obliczyć np. liczbę i objętość plak demielinizacyjnych. Niestety często tego typu narzędzia nie mają odpowiednich akredytacji dopuszczających je do użytku klinicznego, a uzyskać je trudno. Stąd może warto zastanowić się czy nie wspomóc programistów oraz deweloperów w rozwoju ich programów, choćby do celów badawczo-naukowych, ale także przygotowania przyjaznych użytkownikowi aplikacji, które mogłyby być wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej.

Spis rysunków

1.1	Podział ontogenetyczny mózgowia [1, 2].	5
1.2	Budowa komórki nerwowej - rysunek własny na podstawie [1–3].	6
1.3	Uszkodzenie osłonki mielinowej - rysunek własny na podstawie [1–3].	7
2.1	Genetyczne czynniki ryzyka mogące prowadzić do rozwoju SM [5, 7].	9
2.2	Środowiskowe czynniki ryzyka mogące prowadzić do rozwoju SM [5, 7].	10
2.3	Sekwencja T ₁ zależna przed (a) oraz po podaniu środka kontrastowego (b). Widoczna hypointensywna plaka demielinizacyjna ulega wzmocnieniu kontrastowemu.	13
2.4	Na obrazach DWI (a) oraz T ₂ FLAIR (b) plaki demielinizacyjne są hyperintensywne.	13
2.5	Zmiana w istocie szarej (korze). Sekwencja DIR.	14
2.6	Choroba Devica - w wyniku zapalenia rdzenia oraz nerwów wzrokowych dochodzi do demielinizacji tych struktur. Skutkuje to osłabieniem mięśni, paraliżem, utratą czucia, zaburzeniem widzenia, a nawet ślepotą. Po lewej w płaszczyźnie czołowej (a) oraz poprzecznej (b) zaznaczony jest prawy nerw wzrokowy który ulega demielinizacji (<i>strzałka</i>). Pozostała część mózgowia (c) jest prawidłowa - nie widać ognisk demielinizacji [16].	15

2.7	Choroba Schildera czyli rozlane stwardnienie mózgu to rzadka choroba demielinizacyjna wśród dzieci między 5. a 14. rokiem życia. Zmiany przedstawione na obrazach T ₁ (A), T ₂ (B) oraz FLAIR (C) [17].	15
2.8	Stwardnienie koncentryczne Baló. Cechą charakterystyczną na obrazach radiologicznych MR jest koncentryczny rozpad mieliny. Schorzenie szybko postępuje, a jego przebieg jest ciężki [18]. . .	16
2.9	Chorobie Marburga towarzyszy rozległy i nasilony proces zapalny zlokalizowany w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. Bardzo szybko dochodzi do śmierci chorego [19].	16
3.1	Wektor magnetyzacji \mathbf{M}_z po wyemitowaniu impulsy RF kładzie się na płaszczyznę \mathbf{xy} (a). Po wyłączeniu impulsu powstała \mathbf{M}_{xy} relaksuje i powraca do stanu początkowego (b-d) [26].	23
3.2	Po wyłączeniu impulsu wzbudzającego RF (a) dochodzi do relaksacji składowej \mathbf{M}_{xy} wskutek różnicy prędkości spinów, która powoduje utratę ich koherencji (b-d) co jest spowodowane różnicą w wartości lokalnych pól magnetycznych [26].	24
3.3	Czasy relaksacji T ₁ dla tłuszczu, istoty białej, istoty szarej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego [28].	25
3.4	Czasy relaksacji T ₂ dla tłuszczu, istoty białej, istoty szarej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego [28].	26
3.5	Schemat sekwencji DWI - pomiar odfazowania spinów protonów w obecności pola gradientowego [30].	27
3.6	Schemat sekwencji inversion recovery [31].	30
3.7	Schemat sekwencji double inversion recovery [32].	31
5.1	Planowanie płaszczyzn badania rezonansu magnetycznego mózgowia.	37
5.2	Okno aplikacji Fiji z otwartymi przykładowymi danymi.	38
5.3	Zmiana demielinizacyjna istoty białej (a) oraz symetrycznie mierzony obszar referencyjny (b) w sekwencji FLAIR	39
5.4	Okna aplikacji SPM12.	40

5.5	Okno aplikacji CAT12.	40
5.6	Przykładowy surowy obraz T_1 mózgowia pacjenta z SM.	41
5.7	Wysegmentowany na poszczególne 'klasy' tkankowe obraz T_1 mózgowia w płaszczyźnie czołowej: istota szara (a), istota biała (b) oraz płyn mózgowo-rdzeniowy (c).	41
5.8	Mapa prawdopodobieństwa tkankowego (TPM).	42
5.9	'Klasy' tkankowe obraz T_1 mózgowia w płaszczyźnie czołowej: istota szara (a), istota biała (b) oraz płyn mózgowo-rdzeniowy (c).	42
5.10	Przykładowy raport z analizy przy użyciu CAT12.	43
6.1	Zmiany demielinizacyjne w obszarze istoty białej na obrazie FLAIR.	46
6.2	Zmiany demielinizacyjne w obszarze istoty białej na obrazie DIR.	46
6.3	Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach DWI dla wartości $b=0$ (a), $b=1000$ (b) oraz mapie ADC (c).	47
6.4	Zmiany demielinizacyjne w obszarze istoty białej na obrazie T_1 po podaniu środka kontrastowego.	47
6.5	Zmiana demielinizacyjna w korze lewego płata skroniowego na obrazach FLAIR (a) oraz DIR (b).	48
6.6	Zmiana demielinizacyjna w jądrze podstawy po stronie prawej na obrazach FLAIR (a) oraz DIR (b).	48
6.7	Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach FLAIR - płaszczyzna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).	49
6.8	Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach DIR - płaszczyzna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).	49
6.9	Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach DWI dla wartości $b=0$ (a), $b=1000$ (b) oraz mapie ADC (c).	50
6.10	Zmiana demielinizacyjna w tylnej części mostu na obrazach T_1 w płaszczyźnie poprzecznej po podaniu środka kontrastowego.	50
6.11	Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach DIR - płaszczyzna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).	51
6.12	Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach FLAIR - płaszczyzna strzałkowa (a) i poprzeczna (b).	51

6.13	Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach DWI dla wartości $b=0$ (a), $b=1000$ (b) oraz mapie ADC (c).	52
6.14	Zmiana demielinizacyjna w obrębie mózdzku na obrazach T_1 w płaszczyźnie poprzecznej po podaniu środka kontrastowego. . .	52
6.15	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla sekwencji FLAIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	53
6.16	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla sekwencji DIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	54
6.17	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla sekwencji DWI u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	55
6.18	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla map ADC u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	56
6.19	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze wieńca promienistego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	57
6.20	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty szarej dla sekwencji FLAIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	58
6.21	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty szarej dla sekwencji DIR u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	59
6.22	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze mózdzku u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	60
6.23	Intensywność sygnału dla tkanki zdrowej oraz zmian demielinizacyjnych w obszarze mostu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	61

6.24	Wartość współczynnika BPF w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych. BPF obliczony dla sekwencji T_1 zależnej w pakiecie SPM12 oraz dodatkowym narzędziu CAT12 dla pacjentów z SM nie leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby.	73
6.25	Wartości współczynnika BPF w zależności od wieku dla pacjentów z SM.	74
6.26	Wartości współczynnika BPF w zależności od wieku dla kobiet z SM.	75
6.27	Wartości współczynnika BPF w zależności od wieku dla mężczyzn z SM.	75
6.28	Dystrybucja GM/TIV (a) dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych.	76
6.29	Dystrybucja CSF/TIV (b) dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od wieku wraz z liniowym dopasowaniem danych.	76
6.30	Dystrybucja GM/TIV u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od CSF/TIV wraz z liniowym dopasowaniem danych.	77
6.31	Dystrybucja WM/TIV u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od CSF/TIV wraz z liniowym dopasowaniem danych.	77
6.32	Wyniki VBM. Obszary o zmniejszonej ilości istoty szarej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wraz z wiekiem przedstawione na średnim template badanej grupy. Przekrój poprzeczny, voxele znaczące ($p < 0.001$).	79
6.33	Wyniki VBM. Obustronna utrata GM w obszarze SMA u pacjentów z SM wraz z wiekiem przedstawiona na template badanej grupy. Przekrój poprzeczny, voxele znaczące ($p < 0.001$), Threshold=3,4, $T\text{-value}_{max}=3,63$ i $T\text{-value}_{max}=4,16$ odpowiednio dla strony lewej i prawej.	80

6.34	Wyniki VBM. Obustronna utrata GM w obszarze jądra ogo- niastego u pacjentów z SM wraz z wiekiem przedstawiona na template badanej grupy. Przekrój poprzeczny, voxele znaczące ($p < 0.001$), Threshold=3,4, $T\text{-value}_{max}=3,48$ i $T\text{-value}_{max}=4,3$ odpowiednio dla strony lewej i prawej.	81
6.35	a) Oryginalny obraz FLAIR mózgowia. b) Na obraz FLAIR mó- zgowia została nałożona mapa prawdopodobieństwa uszkodzeń dla $\kappa=0.1$, która podkreśla zmiany w istocie białej: przylegające do komór (v), PVWM (ρ) oraz JCSL (j).	84
6.36	Wartość współczynnika BPF w zależności od wieku wraz z linio- wym dopasowaniem danych. BPF obliczony dla sekwencji FLAIR w pakiecie SPM12 dla pacjentów z SM nieleczonych i leczonych IFN β odpowiednio przez rok i dwa lata.	85
6.37	a) Oryginalny obraz FLAIR mózgowia. b) Na obraz FLAIR mó- zgowia została nałożona mapa prawdopodobieństwa uszkodzeń dla $\kappa=0.05$ (b), $\kappa=0.1$ (c), $\kappa=0.2$ (d), $\kappa=0.4$ (e) oraz $\kappa=0.5$ (f).	89

Spis tabel

3.1	Obrazy rezonansu magnetycznego jako funkcja TR i TE [29]. . .	26
6.1	Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej dla sekwencji FLAIR.	63
6.2	Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej dla sekwencji FLAIR	63
6.3	Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej dla sekwencji DIR.	64
6.4	Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej dla sekwencji DIR	64
6.5	Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej dla sekwencji DWI.	65
6.6	Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej dla sekwencji DWI.	65
6.7	Wartości parametrów obrazu dla tkanki zdrowej w obszarze istoty białej na mapach ADC.	66
6.8	Wartości parametrów obrazu dla tkanki chorej w obszarze istoty białej na mapach ADC.	66
6.9	Stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego dla istoty białej, we wszystkich sekwencjach.	67
6.10	Wartości parametrów obrazu w obszarze istoty szarej w sekwencji FLAIR.	68

6.11	Wartości parametrów obrazu w obszarze istoty szarej w sekwencji DIR.	68
6.12	Stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego dla istoty szarej, we wszystkich sekwencjach.	69
6.13	Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) w sekwencji FLAIR.	70
6.14	Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) w sekwencji DIR.	70
6.15	Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) w sekwencji DWI.	71
6.16	Wartości parametrów obrazu dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek) na mapach ADC.	71
6.17	Stosunki sygnału pochodzącego ze zmian demielinizacyjnych do obszaru referencyjnego dla struktur podnamiotowych (most i mózdzek), we wszystkich sekwencjach.	72
6.18	Obszary mózgu z przyspieszoną utratą istoty szarej dla wszystkich pacjentów w zależności od wieku. Wartości $T\text{-value}_{max}$ dla poziomu istotności ($p < 0.001$).	82
6.19	Obszary mózgu z przyspieszoną utratą istoty szarej u mężczyzn w porównaniu do kobiet. Wartości $T\text{-value}_{max}$ dla poziomu istotności ($p < 0.001$).	83
6.20	Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych $IFN\beta$ obliczona w LST dla ($\kappa = 0.05$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).	86
6.21	Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych $IFN\beta$ obliczona w LST dla ($\kappa = 0.1$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).	87

6.22	Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.2$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).	87
6.23	Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.4$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).	88
6.24	Liczba i objętość plak demielinizacyjnych w obszarze istoty białej dla reprezentatywnej grupy pacjentek nie leczonych IFN β obliczona w LST dla ($\kappa = 0.5$), domyślnej wartości MRF (1) i maksymalnej liczby iteracji (50).	88

Bibliografia

- [1] O. Narkiewicz i J. Moryś. *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna*. PZWL, 2014.
- [2] David L. Felten , Anil N. Shetty, ed. *Atlas Neuroanatomii i Neurofizjologii Nettera*. Elsevier Urban & Partner, 2010.
- [3] J. Górski, ed. *Fizjologia człowieka*. PZWL, 2010.
- [4] J.A. Cohen , R.A. Rudick, ed. *Multiple Sclerosis Therapeutics*. Informa Healthcare, 2007, pp. 173–199.
- [5] W. Kozubski, ed. *Neurologia Kompendium*. PZWL, 2015, pp. 373–390.
- [6] M. Charcot. “Histologie de la sclerose en plaques”. In: *Gazette des Hopitaux* 41 (1868), pp. 554–566.
- [7] K. Rosiak et al. “Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego”. In: *Probl Hig Epidemiol* 93 (2012), pp. 627–631.
- [8] M.E. King. *1 milion live with MS*. URL: [https : / / momentummagazineonline.com/1-million-live-with-ms/](https://momentummagazineonline.com/1-million-live-with-ms/).
- [9] *Multiple Sclerosis in Europe*. URL: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2015/08/MS-in-EU-access.pdf>.
- [10] F.D. Lublin et al. “Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey”. In: *Neurology* 46 (1996), pp. 907–911.
- [11] F.D. Lublin et al. “Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions”. In: *Neurology* 83 (2014), pp. 278–286.

-
- [12] S.D. Cook, ed. *Handbook of Multiple Sclerosis (Neurological Disease and Therapy) 4th Edition*. CRC Press, 2006.
- [13] M.A. Sahraian , E.-W. Radue. *MRI Atlas of MS Lesions*. Springer, 2008.
- [14] P. Kolber et al. “Identification of cortical lesions using DIR and FLAIR in early stages of multiple sclerosis”. In: *Journal of Neurology* 262 (2015), pp. 1473–1482.
- [15] D.H. Miller et al. “Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach”. In: *Multiple Sclerosis* 14 (2008), pp. 1157–1174.
- [16] *The Radiology Assistant: Myelopathy*. URL: [https : / / radiologyassistant.nl/neuroradiology/spine/myelopathy](https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/spine/myelopathy).
- [17] H.J. Kim et al. “Schilder’s disease in a young child with tumefactive demyelinating brain lesion”. In: *Neurology Asia* 18 (2013), pp. 419–421.
- [18] O. Wengert et al. “Baló’s Concentric Sclerosis”. In: *The New England Journal of Medicine* 365 (2011).
- [19] T. Carvajal et al. “Marburg’s variant of multiple sclerosis: report of an atypical case”. In: *Acta Neurol Colomb* 28 (2012).
- [20] B.Gonet. *Obrazowanie magnetyczno - rezonansowe. Zasady fizyczne i możliwości diagnostyczne*. PZWL, 1997.
- [21] B.Pruszyński, ed. *Diagnostyka Obrazowa. Podstawy teoretyczne i metodyka badań*. PZWL, 2000, pp. 505–540.
- [22] J.P. Mugler III et al. “Hyperpolarized ^{129}Xe MRI of the Human Lung”. In: *Journal fo Magnetic Resonance Imaging* 37 (2013), pp. 313–331.
- [23] P.T. English , Ch. Moore. *MRI for Radiographers*. Springer, 2012.
- [24] D. Weishaupt , V.D. Köchli , B. Marincek. *How does MRI work?: An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging 2nd Edition*. Springer, 2008.
-

-
- [25] H. Haken , H.Ch. Wolf. *Atomy i kwanty: wprowadzenie do współczesnej spektroskopii atomowej*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2012.
- [26] M. Elmaoğ , A. Çelik. *MRI Handbook - MR Physics, Patient Positioning, and Protocols*. Springer, 2012.
- [27] Ch. Kittel. *Wstęp do fizyki ciała stałego*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2012.
- [28] *Magnets, Spins and Resonances. An introduction to the basics of Magnetic Resonance*. Siemens Healthcare GmbH, 2015.
- [29] B.Pruszyński, ed. *Radiologia. Diagnostyka Obrazowa RTG, TK, USG, MR i radioizotopy*. PZWL, 2011, pp. 29–43.
- [30] I. Tsougos. *Advanced MR Neuroimaging: From Theory to Clinical Practice*. CRC Press, 2018.
- [31] *Inversion recovery - Questions and Answers in MRI*. URL: <http://mri-q.com/inversion-recovery.html>.
- [32] *Double IR - Questions and Answers in MRI*. URL: <http://mriquestions.com/double-ir.html>.
- [33] Centralny Instytut Ochrony Pracy Państwowy Instytut Badawczy. *Pola elektromagnetyczne. Źródła ekspozycji w środowisku pracy i życia*. URL: <http://archiwum.ciop.pl/26562.html>.
- [34] J. Karpowicz. “Oddziaływanie wywierane przez pole magnetostatyczne wytwarzane przez magnesy na przedmioty metalowe : zagrożenie bezpieczeństwa przy skanerach rezonansu magnetycznego i spektrometrach NMR”. In: *Inżynier i Fizyk Medyczny* 1 (2012).
- [35] B. Szufflitowska. “Bezpieczeństwo pacjentów podczas badania rezonansem magnetycznym”. In: *Inżynier i Fizyk Medyczny* 2 (2013).
- [36] *syngo MR E11. Instrukcja obsługi - Skanowanie i przetwarzanie końcowe*. Siemens AG, 2014.
-

-
- [37] Wikipedia. *IEC 60601*. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/IEC_60601.
- [38] E.Trzebiatowska. *Praktyczny poradnik operatora rezonansu magnetycznego*. Medyk, 2010.
- [39] M. Vågberg et al. “Automated Determination of Brain Parenchymal Fraction in Multiple Sclerosis”. In: *American Journal of Neuroradiology* 34 (2013), pp. 498–504.
- [40] J. Schindelin et al. “Fiji an open-source platform for biological-image analysis”. In: *Nature Methods* 9 (2012), pp. 679–682.
- [41] R.A. Rudick et al. “Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS”. In: *Neurology* 53 (1999), pp. 1698–1698.
- [42] Gerard R. Ridgway. *Get totals script*. URL: www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m.
- [43] P. Schmidt et al. “An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis”. In: *NeuroImage* 59 (2012), pp. 3774–3783.
- [44] A. Papadopoulou et al. “Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis”. In: *Multiple Sclerosis Journal* 19 (2013).
- [45] S.F. Elkholy et al. “Comparative study between double inversion recovery (DIR) and fluidattenuated inversion recovery (FLAIR) MRI sequences for detection of cerebral lesions in multiple sclerosis”. In: *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 51 (2020).
- [46] C.C. Hemond et al. “Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis”. In: *Cold Spring Harb Perspect Med.* 8 (2018).
-

-
- [47] A. Chakravorty et al. “Accuracy of percentage of signal intensity recovery and relative cerebral blood volume derived from dynamic susceptibility-weighted, contrast-enhanced MRI in the preoperative diagnosis of cerebral tumours”. In: *Neuroradiol J.* 28 (2015).
- [48] R. Chu et al. “Whole brain and deep gray matter atrophy detection over 5 years with 3T MRI in multiple sclerosis using a variety of automated segmentation pipelines”. In: *PLOS ONE* 13 (2018), e0206939.
- [49] C.D. Smith et al. “Age and gender effects on human brain anatomy: A voxel-based morphometric study in healthy elderly”. In: *Neurobiology of Aging* 28 (2007), pp. 1075–1087.
- [50] M. Vågberg et al. “Brain Parenchymal Fraction in Healthy Adults—A Systematic Review of the Literature”. In: *PLOS ONE* 12 (2017), e0170018.
- [51] C.D. Good et al. “A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains”. In: *NeuroImage* 14 (2001), pp. 21–36.
- [52] A.V. Witte et al. “Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain”. In: *NeuroImage* 49 (2010), pp. 1205–1212.
- [53] M. Battaglini et al. “Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis”. In: *Journal of the Neurological Sciences* 282 (2009), pp. 55–60.
- [54] P.A. Calabresi. “Diagnosis and management of multiple sclerosis”. In: *American Family Physician* 70 (2004), 1935–1944.
- [55] M. Sieger. “Diagnostyka stwardnienia rozsianego metodą rezonansu magnetycznego”. In: *Pol. Przegl. Neurol* 2 (2006).
- [56] A. Klimas et al. “Regional ADC measurements during normal brain aging in the clinical range of b values: a DWI study”. In: *Clinical Imaging* 37 (2013), pp. 637–644.
-

-
- [57] S.A. Trip et al. “Imaging in Multiple Sclerosis”. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(Suppl III) (2005).
- [58] M.P. Wattjes et al. “Double Inversion Recovery Brain Imaging at 3T: Diagnostic Value in the Detection of Multiple Sclerosis Lesions”. In: *AJNR* 28 (2007).
- [59] R. Krawczyk et al. “Dyfuzyjne badanie metodą rezonansu magnetycznego - podstawy fizyczne i zastosowania kliniczne”. In: *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 14 (2005).
- [60] B. Bodni et al. “Advanced imaging tools to investigate multiple sclerosis pathology”. In: *La Presse Medicale* 44 (2015), e159–e167.
- [61] O. Ciccarelli and J. T. Chen. “MS cortical lesions on double inversion recovery MRI: Few but true”. In: *Neurology* 78 (2012), pp. 296–297.
- [62] M. Calabrese et al. “Grey matter lesions in MS. From histology to clinical implications”. In: *Prion* 7 (2013).
- [63] M. Wender. “Neuropatologia stwardnienia rozsianego - fakty i kontrowersje”. In: *Aktual Neurol* 9 (2009).
- [64] M. Calabrese et al. “Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis”. In: *Mult. Scler.* 15 (2009).
- [65] P. Mazgaj et al. “Use of MRI to Measure Whole Brain Atrophy in MS Patients”. In: *Acta Physica Polonica A* 133 (2018), pp. 725–727.
- [66] B.L. Callahan et al. “Predicting Alzheimer’s disease development: a comparison of cognitive criteria and associated neuroimaging biomarkers”. In: *Alzheimer’s Research & Therapy* 7 (2015).
- [67] X. Cao et al. “Correlation between white matter damage and gray matter lesions in multiple sclerosis patients”. In: *Neural Regeneration Research* 12 (2017), p. 787.
- [68] B. Audoin et al. “Localization of grey matter atrophy in early RRMS”. In: *Journal of Neurology* 253 (2006), pp. 1495–1501.
-

-
- [69] S. Mesaros et al. “Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis”. In: *Neurology* 70 (2008), pp. 1107–1112.
- [70] A. Prinster et al. “Grey matter loss in relapsing–remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study”. In: *NeuroImage* 29 (2006), pp. 859–867.
- [71] Y. Duan et al. “Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study”. In: *European Journal of Radiology* 81 (2012), e110–e114.
- [72] M.M. Botvinick et al. “Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update”. In: *Trends in Cognitive Sciences* 8 (2004), pp. 539–546.
- [73] D.T. Chard et al. “Brain atrophy in clinically early relapsing–remitting multiple sclerosis”. In: *Brain: a journal of neurology* 125 (2002), pp. 327–337.
- [74] V. Popescu et al. “Grey Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Interpretation Depends on Choice of Analysis Method”. In: *PLOS ONE* 11 (2016), e0143942.
- [75] C.C. Hemond et al. “Whole-brain atrophy assessed by proportional- versus registration-based pipelines from 3T MRI in multiple sclerosis”. In: *Brain and Behavior* 8 (2018), e01068.
- [76] A. Kułakowska et al. “Leczenie interferonami beta i octanem glatirameru a spowolnienie progresji niepełnosprawności u chorych na stwardnienie rozsiane”. In: *Polski Przegląd Neurologiczny* 10 (2014).

Spis publikacji i konferencji

Publikacje:

1. **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, A. Giec-Lorenz, *The Usefulness of MRI in Assessing Brain Atrophy for People Suffer from Multiple Sclerosis*, Acta Phys. Pol. B Proc. Suppl. 13, 955 (2020)
2. **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, I. Karpiel, A. Giec-Lorenz, E. Krzystanek, *Use of MRI to measure whole brain atrophy in MS Patients*, Acta Phys. Pol. A, 4, 133 (2018)
3. I. Karpiel, Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, M. Drzazga, A. Giec-Lorenz, *Optimization of fMRI analysis of speech areas in pre- and postoperative diagnostics*, Acta Physica Polonica A, 4, 133 (2018)
4. I. Karpiel, **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, *Rozwój i zastosowanie rezonansu magnetycznego w medycynie* in: Zastosowanie wybranych nowoczesnych metod w biologii i medycynie- spojrzenie młodych naukowców (eds. J. Karkowska – Kuleta, J. Miszczyk), Monografia, Wyd. Creativetime, Kraków (2017)
5. I. Karpiel, **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, *Wybrane nieinwazyjne metody obrazowania mózgowia* in: Zastosowanie wybranych nowoczesnych metod w biologii i medycynie- spojrzenie młodych naukowców (eds. J. Karkowska – Kuleta, J. Miszczyk), Monografia, Wyd. Creativetime, Kraków (2017)
6. I. Karpiel, Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, P. Ulrych, A. Giec-Lorenz, *Optimization analyses of Functional MR Imaging of Motor Areas in preoperative patients* in: Advances in Intelligent Systems and Computing, Innovations in Biomedical Engineering (eds. M. Gzik, M. Tkacz, Z. Paszeda, and M. Pietka), vol. 526, Springer International Publishing (2016)

-
7. I. Karpiel, Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, M. Drzazga, A. Giec-Lorenz, *Wartość diagnostyczna badań fMRI dla pacjentów przed- i pooperacyjnych* in: Zagadnienia aktualnie poruszane przez młodych naukowców 6, ISBN: 978-83-63058-58-6

Konferencje:

1. *Imaging of grey matter lesions in multiple sclerosis in selected MRI sequences* by **P. Mazgaj**, Z. Drzazga - XLVI Nadzwyczajny Zjazd Fizyków Polskich, Warszawa, 16-18.10.2020
2. *MRI Liver Elastography: Comparison of GRE and SE-EPI sequences, own experiences* by I. Pawlik, **P. Mazgaj**, P. Wawrzyniak, B. Bobek-Billewicz – Konferencja szkoleniowa „Badania kontrastowe + ...”, Paprotnia, 28-29.09.2019
3. *Przydatność badań MRI w ocenie atrofii mózgu osób cierpiących na stwardnienie rozsiane* by **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, A. Giec-Lorenz - 45 Zjazd Fizyków Polskich, Kraków, 13-18.09.2019

Praca zajęła III miejsce w konkursie na plakat naukowy prezentowany podczas sesji plakatowej w ramach 45. Zjazdu Fizyków Polskich w Krakowie

4. *MRI Liver Elastography: Comparison of GRE and SE-EPI sequences, own experiences* by I. Pawlik, **P. Mazgaj**, P. Wawrzyniak, B. Bobek-Billewicz - 42 Zjazd Polskiego Towarzystwa Radiologicznego, Gdańsk 6-8.06.2019
5. *Atrofia mózgu i jej przyczyny. Przydatność MRI w ocenie zaniku tkanki nerwowej u osób cierpiących na choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego* by **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, A. Giec-Lorenz - BioMedTech Silesia 2019, Zabrze, 5.04.2019
6. *Tissue sodium concentration (TSC) in normal brain: preliminary study* by P. Wawrzyniak, B. Bobek-Billewicz, A. Hebda, A. Awramienko, **P. Mazgaj** - European Congress of Radiology, Vienna 27.02-03.03.2019
7. *Rola analiz wolumetrycznych danych MRI u osób cierpiących na choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego* by **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, A. Giec-Lorenz – BioMedTech Silesia 2018, Zabrze 06.04.2018

-
8. *An influence of different tumors and arteriovenous malformation in functional imaging* by I. Karpiel, Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, A. Giec-Lorenz – XXIst Gliwice Scientific Meetings 2017, Gliwice, 17-18.11.2017
 9. *Co kryje nasz mózg? Porównanie technik rsfMRI i fMRI* by I. Karpiel, **P. Mazgaj**, Z. Drzazga – VI Ogólnopolska Konferencja naukowa pt. Pomiedzy Naukami - Zjazd Fizyków i Chemików, Chorzów, 15.09.2017
 10. *Analizy wolumetryczne danych MRI i ich rola w diagnostyce obrazowej* by **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, I. Karpiel, A. Giec-Lorenz – VI Ogólnopolska Konferencja naukowa pt. Pomiedzy Naukami - Zjazd Fizyków i Chemików, Chorzów, 15.09.2017
 11. *Optimization of fMRI analysis of speech areas in pre- and postoperative diagnostics* by I. Karpiel, Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, M. Drzazga, A. Giec-Lorenz – The European Conference PHYSICS OF MAGNETISM 2017 (PM'17), Poznań, 26-30.06.2017
 12. *Use of MRI to measure whole brain atrophy in MS Patients* by **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, I. Karpiel, A. Giec-Lorenz, E. Krzystanek – The European Conference PHYSICS OF MAGNETISM 2017 (PM'17), Poznań, 26-30.06.2017
- Praca podczas sesji plakatowych otrzymała nominację do konkursu PM'17 BEST POSTER***
13. *Wartość diagnostyczna wybranych sekwencji rezonansu magnetycznego w obrazowaniu zmian demielinizacyjnych w przebiegu stwardnienia rozsianego* by **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, K. Krzekotowska, A. Giec-Lorenz – Konferencja Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej, Poznań, 1-3.06.2017
 14. *Optimization analyses of functional MR imaging of motor areas in preoperative patients* by I. Karpiel, Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, P. Ulrych, A. Giec-Lorenz – Innovations in Biomedical Engineering, Zabrze, 13-15.10.2016
 15. *Spektroskopia Rezonansu Magnetycznego (MRS) jako narzędzie wspomagające diagnostykę* by **P. Mazgaj**, I. Karpiel, Z. Drzazga, A. Giec-Lorenz – V Ogólnopolska Konferencja naukowa pt. Pomiedzy Naukami - Zjazd Fizyków i Chemików, Chorzów, 16.09.2016
-

-
16. *fMRI nieinwazyjna metoda wspomagająca diagnostykę pacjentów przed- i pooperacyjnych* by I. Karpiel, **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, A. Giec-Lorenz – V Ogólnopolska Konferencja naukowa pt. Pomiedzy Naukami - Zjazd Fizyków i Chemików, Chorzów, 16.09.2016
 17. *Brain parenchymal fraction (BPF) as a biomarker of brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) during interferon-beta treatment: a preliminary study* by Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, A. Giec-Lorenz, E. Krzystanek – BACN Conference 2016, Budapeszt, 12-14.09.2016
 18. *Wartość diagnostyczna badań fMRI dla pacjentów przed- i pooperacyjnych* by I. Karpiel, **P. Mazgaj**, Z. Drzazga, P. Ulrych, A. Giec-Lorenz – Konferencja Wpływ Młodych Naukowców na Osiągnięcia Polskiej Nauki, Wrocław, 9.01.2016
 19. *Zastosowanie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w diagnostyce pooperacyjnej* by I. Parciak, Z. Drzazga, **P. Mazgaj**, P. Ulrych, A. Giec-Lorenz - BioMedTech Silesia 2015, Zabrze, 24.04.2015

